

MORPHOLOGISCHE CHARAKTERISTIK
UND INTENSITÄT VON STOSSWELLENSCHÄDEN
DER NIERE DES HUNDES

ZHENG RONGXUAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0105

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr.Dr.h.c. W. Brendel

MORPHOLOGISCHE CHARAKTERISTIK UND INTENSITÄT VON
STOSSWELLENSCHÄDEN DER NIERE DES HUNDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Zhengron Xuan
aus Wuhu, V.R. China

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.Dr.h.c. W. Brendel

Mitberichterstatter: Dr. M. Delius

Dekan: Prof. Dr.Dr.h.c. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 1986

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Geschichte	1
1.2.	Physik der Stoßwellen	4
1.3.	Fragestellung	9
2.	Material und Methoden	10
2.1.	Versuchstiere	10
2.2.	Stoßwellenlithotripter	10
2.2.1.	Die Wanne	10
2.2.2.	Die Anlage zur Stoßwellenerzeugung	11
2.2.3.	Die bewegliche Liege für Versuchstiere	11
2.2.4.	Die Röntgenanlage	14
2.3.	Infusionsurographie	14
2.4.	Kernspintomographie	16
2.5.	Nierenperfusion	17
2.5.1.	Perfusionslösung	17
2.6.	Histologie	18
2.6.1.	Lichtmikroskopie	18
2.6.2.	Elektronenmikroskopie	18
3.	Versuchsaufbau	20
3.1.	Narkose	20
3.2.	Beschallung	20
3.3.	Kernspintomographie	21
3.4.	Nierenperfusion und Sektion	21
4.	Ergebnisse	24
4.1.	Allgemeines	24
4.2.	Makroskopie	25
4.2.1.	Bauchhöhle	25
4.2.2.	Äußere Nierenkapsel	27
4.2.3.	Innere Nierenkapsel	27

4.2.4.	Nierenparenchym	30
4.2.5.	Nierenbecken	35
4.3.	Histologischer Befund	35
4.3.1.	Innere Nierenkapsel	36
4.3.2.	Nierenparenchym	36
4.4.	Kernspintomographie	51
4.5.	Elektronenmikroskopie	57
5.	Diskussion	58
6.	Zusammenfassung	70
6.1.	Summary	71
7.	Literatur	72
8.	Danksagung	75
9.	Lebenslauf	76

1. Einleitung

1.1...Geschichte

Für den Außenstehenden ist es heutzutage kaum noch möglich, sich ein klares, geschlossenes Bild zu machen von der Herkunft der Idee, Stoßwellen in der Medizin anzuwenden. Gesichert erscheint jedoch, daß sich 1969 von Dornier die Physiker Dr. Behrendt und Dr. Hoff mit Prof. Häussler von der Technischen Universität Saarbrücken getroffen haben, um über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten von Stoßwellen zu diskutieren. Der Urheber der Idee, Stoßwellen bei Nierensteinen anzuwenden, ist heute nicht mehr mit Sicherheit bestimmbar. In der Folge haben Hoff, Behrendt und Häussler gezeigt, daß Nierensteine tatsächlich durch Stoßwellen in vitro zerstört werden können. Darüber berichtete Prof. Häussler 1973 bei einer Tagung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (19). Daraufhin wandten sich die Physiker von Dornier an Prof. Schmiedt von der Urologischen Klinik der Universität München. Auf diesem Weg kam die Zusammenarbeit mit dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität zustande. In der Anfangsphase der experimentellen Nierensteinzertrümmerung standen noch zwei grundsätzlich verschiedene Konzepte zur Diskussion. Prof. Häussler und der Urologe Prof. Ziegler (Saarbrücken) traten dafür ein, die Nierensteine nach der chirurgischen Freilegung der Niere zu zertrümmern. Ein weitergehendes Konzept wurde in München vertreten. Hier war man der Ansicht, daß die Methode der bisherigen Operation von Nierensteinen nur dann wirklich überlegen wäre, wenn auf jeglichen chirurgischen Eingriff verzichtet werden könnte. Voraussetzung für dieses Konzept war eine

Stoßwellenquelle, die bei Erzeugung der Welle außerhalb des Körpers noch stark genug war, den Stein im Körperinneren zu zertrümmern. Dornier-System entwickelte dafür das bis heute erfolgreiche Konzept, die Stoßwelle außerhalb des Körpers durch ein Hohllellipsoid zu fokussieren.

Nach in vitro Vorversuchen wurde von Dr. Chaussy am Institut für Chirurgische Forschung ein Hundemodell entwickelt, in dem die Zertrümmerung von menschlichen Nierensteinen, die in das Nierenbecken des Hundes implantiert worden waren, untersucht werden konnte (4,5,6,7,14,15). Zunächst stellte sich in diesem kliniknahen Modell das Problem, den Ort des Nierensteines genau sichtbar zu machen. Ausgedehnte Versuche mit einem Ultraschallsystem zeigten eine ganze Reihe von Problemen mit dieser Ortungsart auf. Da die Ergebnisse als für diesen Zweck nicht befriedigend betrachtet werden mußten, wandte man sich der Röntgenortung zu. Zwei sich schneidende Röntgenstrahlen, das System, das auch heute noch zur Ortung von Nierensteinen verwendet wird, erwiesen sich als wesentlich brauchbarer.

1980 wurde am Institut für Chirurgische Forschung der Universität München mit der Behandlung der ersten Patienten begonnen (1,8). 1982 bekam die Urologische Klinik ihre eigene Anlage zur Nierensteinzertrümmerung. Seitdem sind dort über 2000 Patiententeilnehmer behandelt worden.

Die Wirkung von Stoßwellen auf menschliches Gewebe ist schon seit über 200 Jahren bekannt (12,13). Sie wird Explosionstrauma genannt. Eine detailliertere Untersuchung der Explosionsschäden erfolgte während des 1. und insbesondere auch während des 2. Weltkrieges. Neben umstrittenen Schilderungen von Schäden an anderen Organen sind es besonders 4 Orte, an denen

Stoßwellenschäden auftreten: Die Lunge, der gasgefüllte Darm, das Trommelfell und der Nasen-Rachenraum. An der Lunge treten Lungenblutungen auf. Am Darm kommt es zu Hämorrhagien und eventuell auch zu multiplen Rupturen der Darmwand mit allen bekannten Folgen. Auch am Trommelfell und im Nasen-Rachenraum kann es zu Blutungen kommen. Allen hier aufgezählten Strukturen ist eines gemeinsam: In ihnen treten Grenzflächen zwischen Lufträumen und Körpergewebe auf. An diesen Grenzflächen kommt es zu einer Totalreflektion der Welle. Dies ist wohl auch der Grund, daß Explosionstraumen in einem ganz besonderen Maße bei Tauchern und Leuten im Wasser beobachtet worden sind. Hier ist der Eintritt der Welle in den Körper besser möglich, da eine in der Luft erzeugte Stoßwelle zum größten Teil an der Körperwand reflektiert wird.

1.2...Physik der Stoßwellen

Die Stoßwelle ist, wie jede Schallwelle, eine Materie- oder Longitudinalwelle. Bei der sinusförmigen Schallwelle, wie sie z.B. beim Sprechen auftritt, ist die Druckamplitude nur gering im Verhältnis zum Luftdruck, und die Luft erfährt an den Verdichtungsstellen keine wesentliche Temperaturerhöhung und zwischen den Wellentälern keine wesentliche Druck- und - damit verbundene - Temperaturerniedrigung (18). Ist dagegen die Amplitude einer Welle sehr groß im Verhältnis zum Druck im Ausbreitungsmedium, kommt es an den Stellen des großen Drucks zu einer Temperaturerhöhung, die die Ausbreitungsgeschwindigkeit beeinflusst: sie steigt mit steigender Temperatur merklich an, überschreitet also die oben erwähnte Schallgeschwindigkeit. Das führt dazu, daß die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle nicht mehr an jedem Punkt gleich ist: Durch die schnellere Ausbreitung im Druckmaximum "überholt" dieser Teil der Welle, es kommt zum steilen Druckanstieg. Aus denselben Gründen muß die Ausbreitung entsprechend tiefer Wellentäler (Zugwellen) verlangsamt sein. Eine Stoßwelle ist also dadurch gekennzeichnet, daß sie einen abrupten Druckanstieg hat (Abb.1,2) (17).

Ist der Temperaturanstieg durch die Druckerhöhung groß, führt dies zum verstärkten Wärmeaustausch mit der Umgebung. Die Wärmeabgabe durch den Druckanteil der Welle ist dabei größer als die Wärmeaufnahme durch den Zuganteil. Eine Stoßwelle wird also um so stärker absorbiert oder gedämpft, je größer ihr Druckmaximum ist.

Während das oben genannte Modell, in dem eine sinusförmige Welle durch das Verhalten ihrer jeweiligen

STOSSWELLEN

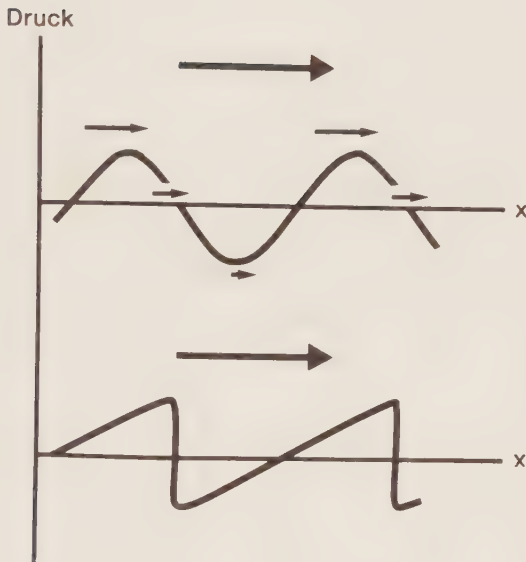


Abb.1: Aufsteilung der Welle durch größere Ausbreitungsgeschwindigkeit (lange Pfeile) der Wellenanteile mit hohem Druck (nach Gerthsen)

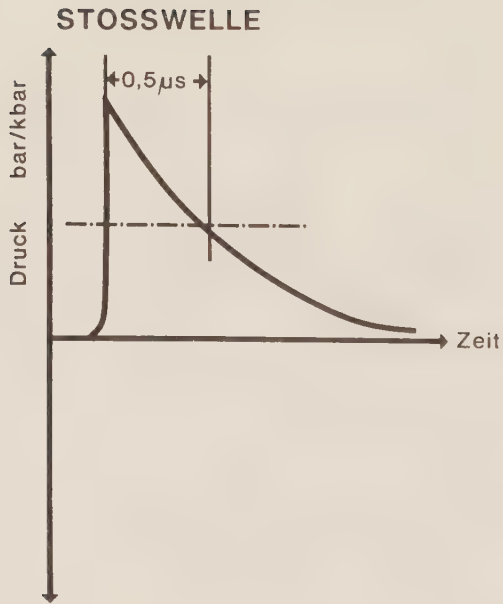


Abb.2: Stoßwelle

Druck- und Zuganteile bei hohen Amplituden sägezahnförmig umgewandelt wird, die Eigenschaften von Stoßwellen anschaulich machen kann, werden diese in der Praxis oft nicht durch die sägezahnförmige Veränderung einer Sinusschwingung erzeugt, sondern direkt durch einen Druckstoß mit einem entsprechend starken Impuls. In der Akustik werden Stoßwellen oft in Gasen in Stoßrohren erzeugt (18). Stoßwellen sind auch eine bereits aus dem Alltag bekannte Erscheinung. Ein mit Überschallgeschwindigkeit fliegendes Flugzeug und ein Geschosß erzeugen auch Stoßwellen, die in diesem Fall Kopfwellen genannt werden. Die stärkste dieser Wellen entsteht beim Flugzeug beim Durchbrechen der Schallmauer (17). Auch ein Peitschenknall ist eine derartige Kopfwelle. Er wird durch die Bewegung des Peitschenendes mit Überschallgeschwindigkeit ausgelöst. Militärisch sind Stoßwellen von Bedeutung, weil sie bei Explosionen entstehen. Die Absorption des Schalles ist in Wasser dabei wesentlich geringer als in der Luft (17). Dies ist einer der Gründe, warum unter Wasser Explosionen noch in größerer Entfernung verheerende Wirkung haben können. Der andere Grund liegt darin, daß es für jede Welle - und das gilt grundsätzlich für alle Wellenformen - schwierig ist, aus einem Medium einer bestimmten Dichte in ein Medium anderer Dichte überzutreten. Der bestimmende Faktor dafür ist der Wellenwiderstand, das Produkt aus Dichte und Geschwindigkeit der Welle in dem betreffenden Medium. Unterschiedliche Wellenwiderstände führen dazu, daß der überwiegende Anteil der Welle reflektiert wird. Da biologisches Gewebe wegen seines hohen Wassergehaltes ähnliche akustische Eigenschaften wie dieses aufweist, ist der Eintritt einer unter Wasser erzeugten Stoßwelle in ein Lebewesen unproblematisch, während eine in Luft erzeugte Stoßwelle an der Körperoberfläche fast vollständig reflektiert wird.

1.3...Fragestellung

Die Zertrümmerung von Nierensteinen durch Stoßwellen hat seit ihrer Einführung im Jahre 1980 sehr schnell Verbreitung gefunden. Mit dazu beigetragen hat wesentlich, daß mit dieser Methode eine Operation vermieden werden kann und die Mortalität bei diesem Verfahren weit unter derjenigen bei der Operation liegt.

In den ersten Jahren nach Einführung des Verfahrens sind einige wesentliche Punkte geändert worden. Zum einen haben Änderungen im technischen Bereich zu einer Verbesserung bei der Erzeugung der Stoßwelle und ihrer Einleitung in den Körper geführt. Ganz wesentlich ist aber in diesem Fall, daß es auch zu einer deutlichen Erhöhung der Entladungszahl bei der Anwendung von Stoßwellen zur Therapie von Nierensteinen gekommen ist. Die früheren in diesem Institut durchgeführten Tierversuche sind noch von einer maximalen Entladungszahl von 500 ausgegangen. Während in Deutschland die Zahl der pro Steinertrümmerung applizierten Stoßwellen auf etwas über 1000 gestiegen ist, gibt es in den USA Kliniken, die regulär pro Steinertrümmerung 2000-3000 Stoßwellen verabreichen. Dies wird mit dem Argument getan, daß eine vollständige Steinertrümmerung so sicherer zu erreichen sei und dem Patienten durch das Ersparen einer wiederholten Behandlung weniger Kosten entstünden. Es war also kein medizinisches Argument, wie etwa die Insuffizienz der hier erzielten Ergebnisse, die zu dieser Steigerung der Stoßwellenanzahl führte. Zur Frage jedenfalls, welchen Einfluß eine solche Steigerung der Stoßwellenanzahl auf die Niere und den Körper hat, lagen bisher keine Untersuchungen vor.

Die bisherige Untersuchung zur Schädigung der Niere durch Stoßwellen beschränkte sich auf einen Zeitpunkt,

nämlich auf die Untersuchung der Schäden 14 Tage nach Stoßwellenapplikation. Zu diesem Zeitpunkt waren an den Nieren der in den früheren Versuchen behandelten Tiere weder histologisch noch elektronenmikroskopisch Schäden festzustellen (6,9,14). Eine Untersuchung über Veränderungen an der Niere in einem kürzeren Zeitraum nach Applikation der Stoßwellen lag bisher nicht vor.

Im Januar 1985 fand unter der Leitung von Professor Peter vom Institut für Anaesthesiologie der Universität ein Treffen über anaesthesiologische Probleme bei der Nierensteinzertrümmerung durch Stoßwellen statt. Im Rahmen dieses Treffens berichtete Dr. Kaude vom Radiologischen Department der Universität Gainesville in Florida über Veränderungen an der Niere von mit Stoßwellen behandelten Patienten (21). Die Kernspintomogramme wiesen Aufhellungen und Inhomogenitäten auf, deren Bedeutung und Natur damals nicht klar waren. Dieser Bericht gab für uns den Anstoß, die Nierenveränderungen nach Stoßwellenapplikation näher zu untersuchen.

2.Material und Methoden

2.1...Versuchstiere

Bei diesen Experimenten wurden 21 Beagle-Hunde beiderlei Geschlechts verwendet. Ihr Gewicht lag zwischen 8 und 15kg, im Mittel betrug es 14kg. Alle Hunde wurden von der gleichen privaten Zuchtanstalt bezogen. Während der Versuche wurden die Hunde im Tierstall des Instituts normal mit freiem Zugang zu Wasser und Nahrung gehalten.

2.2...Stoßwellenlithotriptor

Die Versuche wurden mit dem HM 2 der Firma Dornier-Medizintechnik vorgenommen, das früher auch zur Nierensteinzertrümmerung verwendet wurde. Das Gerät ist aus vier Komponenten aufgebaut: Der Wanne, der Anlage zur Stoßwellenerzeugung, der beweglichen Liege und der Röntgenanlage.

2.2.1.Die Wanne

Da der Eintritt der Stoßwelle in den Körper nur dann erfolgt, wenn sie von einem Medium mit ähnlichen akustischen Eigenschaften aus auf die Körperoberfläche trifft, muß der Körper zumindest am Eintrittsort der Stoßwelle von Wasser bedeckt sein. Die Wanne gewährleistet, daß sowohl Stoßwellenein- als auch -austritt aus dem Körper unter Wasser erfolgen.

2.2.2. Die Anlage zur Stoßwellenerzeugung

Sie besteht aus folgenden Komponenten: Der Ladeeinheit, dem Stoßwellengenerator, dem Impulsgenerator, dem Hohlellipsoid und der Triggereinheit.

Die elektrische Energie zur Stoßwellenerzeugung wird der Ladeeinheit entnommen und in einem Kondensator, dem sogenannten Stoßwellengenerator, gespeichert. Ein Zündimpuls des Impulsgenerators entlädt die dort gespeicherte Ladung über die Elektroden spitzen. Diese wiederum liegen in dem einen Brennpunkt eines Hohlellipsoids, das fest in den Boden der Wanne eingebaut ist. Beim Funkenüberschlag kommt es zu einer explosionsartigen Verdampfung des Wasser zwischen den Elektroden. Dabei wird eine Stoßwelle erzeugt. Sie wird an den Wänden des Hohlellipsoids reflektiert und in seinem 2. Brennpunkt fokussiert. Dort treten dann die für eine Steinertrümmerung notwendigen hohen Drücke von mehreren zig MPa auf (Abb.3,4).

2.2.3. Die bewegliche Liege für Versuchstiere

Da das Ellipsoid am Wannenboden fest eingebaut ist, muß zur richtigen Positionierung das Objekt, an dem der Maximaldruck erreicht werden soll, in den 2. Fokus gefahren werden. Mit der hydraulischen Liege, die über eine Kranbahn von der Decke bewegt werden kann, kann das Versuchstier millimetergenau in die richtige Position gebracht werden, so daß der zweite Brennpunkt an der gewünschten Stelle im Körper zu liegen kommt. Die Liege bietet den weiteren Vorteil, Tiere außerhalb des Wassers bequem in die gewünschte Position zu bringen und sie erst dann in das Wasserbad einzutauchen.

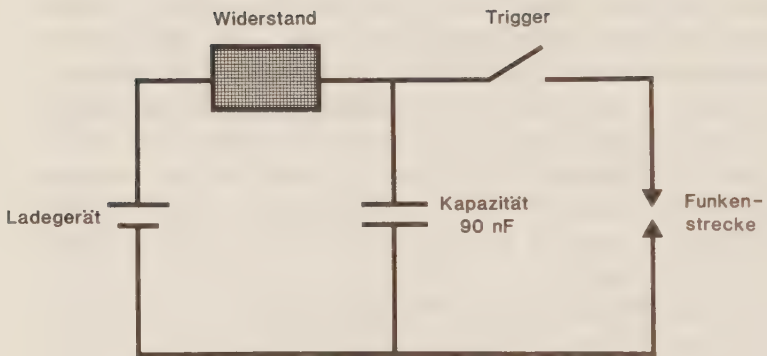


Abb.3: Schaltkreis (vereinfacht)
zur Stoßwellenerzeugung
durch Funkenentladung
(nach Dr. Heine,
Dornier-Medizintechnik)

STOSSWELLENZENTRIERUNG

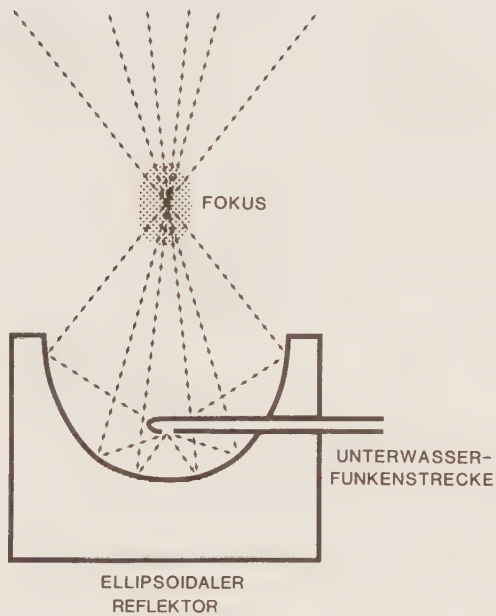


Abb.4: Stoßwellenfokussierung durch das Hohl ellipsoid. Die Elektrode befindet sich im 1. Brennpunkt

2.2.4. Die Röntgenanlage

Sie besteht aus zwei Röntgensystemen mit Bildverstärkern. Mit der Anlage ist sowohl eine Durchleuchtung als auch für bessere Bildqualität das Anfertigen eines Röntgenbildes möglich. Die Zentralstrahlen beider Röntgengeräte schneiden sich genau im 2. Fokus des Hohllellipsoids. Die Position der Zentralstrahlen ist auf den Röntgenmonitoren markiert. Ein Objekt, das sich auf beiden Monitoren genau an diesem Punkt befindet, liegt im 2. Brennpunkt. Wegen der Strahlenbelastung wird nicht kontinuierlich durchleuchtet, es können nur in gewissen Abständen Kontrollen der Lage des Versuchstiers erfolgen (Abb.5).

2.3.. Infusionsurographie

Um die genaue Lage des zu beschallenden Objektes im Brennpunkt sicherzustellen, muß dieses mit einer radiologischen Methode sichtbar gemacht werden. Im Falle eines röntgenpositiven Steines ist dazu keine weitere Maßnahme erforderlich. In den hier vorgestellten Versuchen sollte jedoch eine normale Hundeniere beschallt werden. Dazu wurde das Nierenbecken mit 30%igem Megluminamidotrizoat (Urovist, Schering-AG) dargestellt. Es wurde den Hunden schnell intravenös gegeben, je nach Hund und nach der Sichtbarkeit des Nierenbeckens wurde eine Menge von 150 bis 300ml verwendet. Nachdem die Sichtbarkeit anfangs mit der hier verwendeten Röntgenanlage nur unbefriedigend war, wurden den Hunden (erst ab Hund 4) während der ersten Darstellung mit zwei auf den Bauch gebundenen Tennisbällen die ableitenden Harnwege fest abgebunden. Natürlich wurde diese nur kurze, vorübergehende Stauung sofort nach der Darstellung der abführenden Harnwege wieder beseitigt.

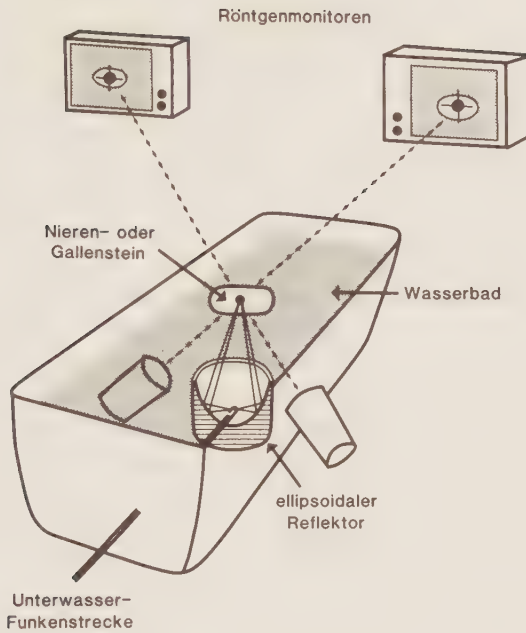


Abb.5: Röntgenanlage. Die 2 Zentralstrahlen schneiden sich im 2. Fokus

2.4...Kernspintomographie

Einige Atomkerne wie ^1H , ^{13}C , ^{23}Na und ^{31}P besitzen magnetische Eigenschaften, die es ihnen ermöglichen, in einem Magnetfeld Radiofrequenzenergie einer bestimmten Frequenz aufzunehmen. Diese Frequenz wird anschließend wieder abgestrahlt. Voraussetzung dafür, daß diese Eigenschaften beobachtet werden können, ist, daß die Atome bzw. Moleküle sich in einem starken äußeren Magnetfeld befinden. In einem solchen Feld richten sie sich aus. Das Einstrahlen einer Radiofrequenz führt zu einer Änderung dieser Ausrichtung und damit ihres Energiezustandes. In diesem Zustand bleibt das Wasserstoffatom z.B. jedoch nur eine Hundertstelsekunde bis zu ein paar Sekunden. Nach dieser Zeit kehrt es unter Ausstrahlung der Radiofrequenz wieder in seinen alten Zustand zurück. Entscheidend ist, daß diese Zeit sehr stark von der physikalischen Umgebung des Atomkerns abhängt. Sie wird Relaxationszeit genannt. Der Kernspintomograph mißt zu einem vorgegebenen Zeitpunkt die Signalintensität der emittierten Radiofrequenz. Diese Intensität ist neben der Abhängigkeit von der Relaxationszeit auch von der Anzahl der vorhandenen Wassertoffkerne und damit vom Wassergehalt des Gewebes abhängig. Die Signalverarbeitung und der Bildaufbau erfolgen nach dem gleichen Prinzip wie beim Computertomographen.

Die Tomogramme wurden von Herrn Priv.Do. Dr. Rath von der Radiologischen Klinik der Universität angefertigt. Das dort verwendete Magnetom (Siemens AG, Erlangen) arbeitet mit einem supraleitenden Magneten. Er wurde für die Versuche mit einer Feldstärke von 0,35 Tesla betrieben. Die Hunde konnten wegen ihrer geringen Größe in die Kopfspule gelegt werden, die beim Menschen zur

Anfertigung von Bildern aus dem Schädel verwendet wird, was die Auflösung deutlich erhöht. Die Schichtdicke betrug bei den Aufnahmen 10mm. Generell erfolgte die Anfertigung von koronaren und frontalen Schnittbildern. Da in einigen Ebenen immer beide Nieren gleichzeitig dargestellt werden konnten, konnten die Helligkeiten der Kontrollniere und der beschallten Niere direkt miteinander verglichen werden. Es wurden sowohl T 1 gewichtete Bilder (TR/TG 0,4 sec/35 msec) als auch T 2 gewichtete Bilder (TR/TG 2,0 sec/90 msec) angefertigt.

2.5...Nierenperfusion

Um die Hundenieren auch elektronenmikroskopisch untersuchen zu können, mußten sie adäquat fixiert werden. Den geringsten Zeitverlust bietet dabei die Methode der intravitalen Perfusion. Dabei wurde am Tier in Narkose wie bei einer normalen Operation das Abdomen in der Medianlinie eröffnet. Die Nierenarterien und Venen wurden freipräpariert und angeschlossen. Sofort nach Unterbindung der Nierenarterie wurde diese katheterisiert und der Katheter befestigt. Daraufhin wurde die Nierenvene abgebunden und eingeschnitten. Die Niere wurde mit 2%iger Glutaraldehydlösung mit einer Perfusorspritze perfundiert. Eine Kontrolle des Perfusionsdruckes erfolgte nicht.

2.5.1.Perfusionslösung

Die Perfusionslösung wurde 25%igem Glutaraldehyd (Merck AG, Darmstadt) und einer zehnfach konzentrierten phosphatgepufferten Kochsalzlösung hergesetzt. Die Glutaraldehydkonzentration wurde auf 2% eingestellt und die Kochsalzlösung 1:20 verdünnt. Die Osmolarität einer solchen Lösung liegt ungefähr bei 380 mOsmol, was durch wiederholte Bestimmung kontrolliert wurde. Die ersten

sieben Tiere wurden mit einem Glutaraldehydpuffer mit einer Osmolarität von 700 mOsmol perfundiert. Diese Osmolarität hat sich jedoch als zu hoch erwiesen für eine möglichst artefaktfreie Fixierung.

2.6...Histologie

Alle Nieren, sowohl die beschallten als auch die Kontrollnieren, wurden nach der Entnahme aus dem Hund nach dem gleichen Schema geschnitten. Jeweils eine Nierenscheibe aus dem oberen Nierenpol, der Nierenmitte und dem unteren Nierenpol wurden in 2%igem Glutaraldehyd konserviert und über Nacht bei 4°C darin aufbewahrt. Die weitere Bearbeitung erfolgte durch das Labor von Prof. Liebig im Tieranatomischen Institut der Universität.

Nach dem Umbetten der Nierenscheiben in Kakodylatpuffer wurde aus jeder Scheibe der mittlere Anteil herausgeschnitten. Dieses Stück kam zur elektronenmikroskopischen Untersuchung. Die beiden anderen Stücke wurden weiter lichtmikroskopisch untersucht.

2.6.1.Lichtmikroskopie

Für die Lichtmikroskopie wurden die Schnitte über Nacht in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Von den Blöcken wurden jeweils 4 Schnitte angefertigt und diese mit einer normalen Hämatoxylin-Eosin-Färbung gefärbt.

2.6.2.Elektronenmikroskopie

Ein Randstück aus jeder Nierenscheibe wurde in zehn Teile geteilt. Alle Stücke wurden entwässert und in Eponharz eingebettet. Die Ultradünnschnitte wurden von

Prof. Liebich mit dem Elektronenmikroskop (Siemens AG)
beurteilt.

3. Versuchsaufbau

21 Beagle wurden in drei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe (n=5) wurde mit 500 Entladungen beschallt, die zweite (n=7) mit 1500 und die dritte Gruppe (n=7) mit 3000 Entladungen. 24 bis 30 Stunden nach der Beschallung wurden die Nieren im Kernspintomographen dargestellt und direkt anschließend die Perfusion der Nieren vorgenommen. Für die Beurteilung der histologischen Präparate wurde eine Kontrollgruppe benötigt (n=2). Nierenperfusion und Sektion bei den Kontrolltieren erfolgte wie bei den Versuchsgruppen, die Tiere kamen jedoch nicht in die Beschallungswanne.

3.1...Narkose

Die Versuchstiere wurden in Nembutalnarkose beschallt. Nembutal (Roussell Uclaf) wurde über die Vene der Vorderpfote schnell i.v. gegeben in einer Dosierung von 1ml pro 2,5kg. Die weitere Dosierung des Narkotikums erfolgte anhand des Lidreflexes und der Reaktion der Tiere auf einen Schmerzreiz. Die Tiere wurden endotracheal intubiert und bekamen in die Vorderpfote einen venösen Zugang gelegt.

3.2...Beschallung

Die Hunde wurden auf der speziell konstruierten Hundeliege auf den Bauch gelegt und festgebunden. Während der Oberkörper durch eine Halterung an der Liege frontal lag, wurden beide Beine auf die linke Seite gedreht und lateral befestigt. Diese seitliche Position ist aus den früheren Versuchen zur Nierensteinzertrümmerung an Hunden übernommen worden.

In dieser Position erfolgt der Eintritt der Stoßwelle in fast allen Fällen direkt von der Bauchwand aus in die Niere, ohne daß die Welle vorher durch Darm laufen muß.

Mit Hilfe des Infusionsurogramms wurde das Nierenbecken der rechten Niere unter Röntgenkontrolle in den 2. Fokus gelegt. Die Beschallung selber erfolgte mit einer Spannung von 20 Kv bei einer Kapazität von 90 nF. Die Entladungen erfolgten EKG-unabhängig durch manuelle Auslösung mit einer Frequenz im Bereich von 60 pro Minute. Nach 100, 200 und 750 Entladungen erfolgten jeweils Kontrollen der Lage des Nierenbeckens. Besonders die anfänglichen Kontrollen waren nötig, da zu Beginn der Beschallung Änderungen der Lage der Hunde im Millimeterbereich bis hin zu 1cm vorkamen. Der Elektrodenwechsel erfolgte jeweils nach 750 Entladungen.

Nach Versuchsende wurden die Hunde aus dem Wasser genommen, bis zum Beginn der Aufwachphase beobachtet und dann extubiert.

3.3...Kernspintomographie

Die Versuchstiere wurden am folgenden Tag genau wie am vorhergehenden in Nembutalnarkose gelegt und intubiert. Zwischendurch durften sie kein Futter zu sich nehmen, hatten jedoch freien Zugang zum Wasser. Zur Intubation durften dieses Mal keine Metallteile verwendet werden wegen der Störung des Magnetfeldes des Kernspintomographen.

3.4...Nierenperfusion und Sektion

Nach der Tomographie wurde das Abdomen chirurgisch eröffnet und auf Stoßwellenschäden hin untersucht. Der Zustand der äußeren Nierenkapsel wurde durch Fotos

dokumentiert. Die Nieren wurden perfundiert (siehe oben) und entnommen. Daraufhin wurde das Tier mit 20ml Kaliumchloridlösung eingeschläfert.

Die entnommenen Nieren wurden in drei Teile geschnitten. Je eine Scheibe aus dem oberen (a), dem mittleren (b) und dem unteren Drittel (c) der Niere wurden jeweils zur histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung gegeben (Abb.6). Die pathologischen Befunde der Nieren wurden auch durch Fotos dokumentiert.

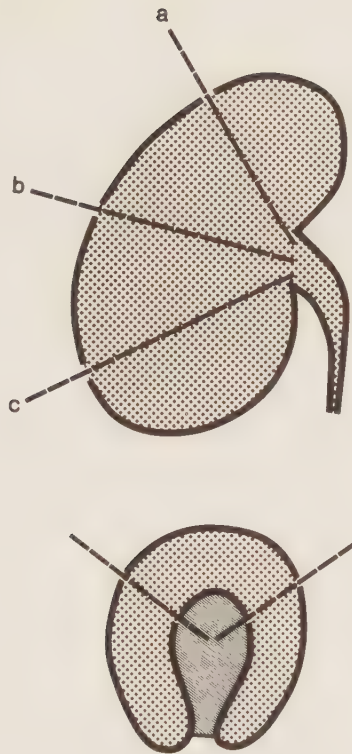


Abb.6: Probennahme für die Histologie.
Aus den 3 Nierenscheiben (a-c)
wurde jeweils das mittlere Stück
lichtmikroskopisch und ein Rand-
streifen elektronenmikroskopisch
untersucht

4. Ergebnisse

4.1...Allgemeines

Im Rahmen der Versuche zur Untersuchung der Nierenschäden nach Stoßwellenexposition der Niere wurden 19 Beagle-Hunde in 3 Gruppen eingeteilt und entsprechend dem oben beschriebenen Versuchsprotokoll mit je 500, 1500 oder 3000 Stoßwellen beschossen. 24 bis 30 Std. später wurden die Nieren dieser Hunde im Kernspintomographen untersucht, anschließend wurden die Nieren der Hunde perfundiert und auf Stoßwellenschäden hin untersucht. 3 Hunde mußten von der Auswertung dieses Versuches ausgeschlossen werden. Der 1. Hund, Nr.8, starb in der Nacht nach der Beschallung. Seine Sektion am nächsten Morgen ergab nur wenige Blutungen in der Niere. Keine dieser Blutungen war von einem größeren Ausmaß, so daß ein Blutverlust und ein Schock sicher ausgeschlossen werden können. Blut hätte auch in der Hundebox sichtbar sein müssen, wenn es nach außen gelangt wäre. Aufgrund seiner langsamen Atmung am Abend vorher müssen wir annehmen, daß er an einer Überdosis Nembutal gestorben ist. Bei den zwei anderen Hunden, Nr.2 und Nr. 3, ergab sich bei der Sektion ein sehr auffälliges, von allen anderen Sektionen abweichendes Bild: Es war zu Blutungen in das peripankreatische Gewebe und auffälligen kleineren Blutungen in das Mesenterialgewebe des Darmes gekommen. Aufgrund früherer Versuche ist uns bekannt, daß solche Veränderungen in diesem Ausmaß nur dann auftreten können, wenn der Fokus der Stoßwelle genau in diesem Gebiet gelegen hat. Eine Lage im Nierenbecken, wie bei diesem Versuchsaufbau gefordert, ist somit ausgeschlossen. Der Grund für die schlechte Ortung ist

gewesen, daß bei den ersten drei Versuchstieren die Ureteren noch nicht mit Tennisbällen abgeklemmt wurden. Bei allen weiteren Versuchstieren war die Sichtbarkeit der Nierenbecken auf dem Bildschirm besser als bei diesen ersten drei Tieren. Die zur Auswertung gekommene Tierzahl und ihre Verteilung auf die Gruppen ergibt sich aus Tab.1.

Fast alle Tiere wiesen nach der Beschallung blutigen Urin auf. Bei einigen Tieren kam es beim ersten Wasserlassen nach der Beschallung zur Passage von geronnenem hellrotem Blut. Dessen Volumen lag jedoch in jedem Fall unter 50ml. Eine Passage geronnenen Blutes wurde am folgenden Tag nicht mehr beobachtet. Aufgrund des normalerweise niedrigen pO₂ im Urin (von uns wurden in anderen Versuchen nur 30 mmHg gemessen) nehmen wir an, daß es auch zu arteriellen Blutungen gekommen sein muß.

Keiner der Hunde wurde nach der Beschallung klinisch auffällig. Alle Hunde liefen in ihren Käfigen herum, es wurden keine Anzeichen eines Schocks festgestellt.

4.2...Makroskopie

4.2.1.Bauchhöhle

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte es sich zunächst, daß jeweils nur die Niere und das sie umgebende Gewebe geschädigt waren. Abgesehen von diesem Gebiet konnte überhaupt nur bei zwei Hunden eine Veränderung festgestellt werden. Der eine hatte eine Blutung im peripankreatischen Fett, der andere eine Blutung im Mesenterialgewebe des Darmes. Bei keinem Tier wurde Flüssigkeit im Bauchraum festgestellt.

<u>Gruppe</u>	<u>Tierzahl</u>	<u>Entladungen</u>
1	5	500
2	5	1500
3	6	3000
Kontrolle	2	0

Tab.1: Versuchstiergruppen und
applizierte Stoßwellenzahlen

4.2.2.Äußere Nierenkapsel

Es war immer nur die äußere Nierenkapsel der rechten, also der beschallten Niere betroffen. 4 der 16 Hunde wiesen eine normale äußere rechte Nierenkapsel auf (Tab.2). Dabei fällt auf, daß alle 4 Hunde aus der Gruppe 1 stammten. Alle anderen Hunde wiesen Blutungen in ihrer äußeren Nierenkapsel auf. Diese bestanden z.T. nur aus vereinzelter, meist jedoch aus konfluierenden petechialen Blutungen. Auch wenn sich diese über einen großen Teil der Nierenoberfläche erstreckten, so waren sie trotzdem nie von meßbarer Dicke, bildeten also keine Hämatome. Das Fettgewebe der Kapsel konnte jedoch glasig ödematös und dunkelrot geschwollen erscheinen durch die konfluierenden Blutungen (Abb.7). Bei einigen Tieren war es am unteren Nierenpol um den Ureter herum zu einer blutigen, gallertartigen Schwellung des retroperitonealen Fettgewebes gekommen.

Die äußere Nierenkapsel über dem oberen Nierenpol war nur sehr selten betroffen. Meist bestand hier eine ganz scharfe Demarkationslinie, an der die konfluierenden petechialen Blutungen aufhörten. Diese Linie entsprach in ihrem Verlauf genau der Konfiguration des Leberlappens, der hier den oberen Teil der Niere überdeckte (Abb.7). Diese sehr deutliche Übereinstimmung läßt nur den Schluß zu, daß die Anwesenheit der Leber hier die Ausbildung petechialer Blutungen vollkommen verhindert hat.

Sowohl von der Anzahl, als auch von ihrer Ausdehnung her waren die Blutungen der äußeren Nierenkapsel bei Gruppe 2 und 3 ausgeprägter als bei Gruppe 1 (Tab.2).

4.2.3.Innere Nierenkapsel

Veränderungen an der inneren Nierenkapsel wurden nur in

Gruppe	äußere Nierenkapselblutung		innere Nierenkapselblutung oder Hämatome			intrarenale Blutungen oder Hämatome	
	pos.	neg.	pos.	neg.	vorgewölbt	pos.	neg.
1	12	10	12	10	12	12	10
		13	17	13	19	17	13
		17	19			19	
		19					
2	1		1		5	1	
	4		4		18	4	
	5		5			5	
	16		16			16	
	18		18			18	
3	6		6		9	6	
	7		7		14	7	
	9		9			9	
	11		11			11	
	14		14			14	
	15		15			15	

Tab.2: Makroskopische Befunde an den Nieren 1 Tag nach Stoßwellenapplikation. Es sind jeweils die Versuchsnummern der Hunde angegeben.



Abb.7: Eingeblutete äußere Nierenkapsel
im Bereich der unteren Niere. Der
vom Leberrand überdeckte obere
Teil sieht normal aus.

der rechten Niere festgestellt, hier allerdings bei 14 der 16 Hunde. Die zwei Hunde, deren Nieren von außen total unauffällig aussahen, gehörten beide zur Gruppe 1 (Tabelle 2). Bei allen anderen traten subkapsuläre Blutungen von sehr unterschiedlichem Ausmaß auf. Bei 10 von diesen Blutungen war ihre Ausdehnung auf der Schnittfläche nicht meßbar. 6 Hunde jedoch wiesen eine deutliche Vorwölbung der Niere auf, und in allen diesen Fällen konnte ein subkapsuläres Hämatom auf der Schnittfläche gefunden werden. Subkapsuläre Hämatome kamen in allen 3 Gruppen gleich häufig vor. Die Ausdehnung der subkapsulären Blutung war auf der Nierenoberfläche in Gruppe 1 deutlich geringer als in den Gruppen 2 und 3. Blutungen in Gruppe 1 waren immer auf die mittleren Abschnitte der Niere beschränkt, während in den Gruppen 2 und 3 häufiger Blutungen vorkamen, die sich auch über die Schnittebenen a und c hinaus erstreckten.

4.2.4. Nierenparenchym

Intrarenale Blutungen wurden ohne Ausnahme nur in der rechten Niere festgestellt. Auch hier wiesen wieder 14 von 16 Hunden intrarenale Blutungen auf. Die zwei Hunde mit vollkommen unveränderten rechten Nieren entstammten wieder beide der Gruppe 1 und sind die gleichen, die auch keine subkapsulären Blutungen oder sonstigen Veränderungen aufwiesen.

Dem Eintrittsfeld der Stoßwelle und deren Druckverteilung entsprechend waren alle Blutungen im mittleren Nierenbereich lokalisiert. In Längsrichtung der Niere betrug die Ausdehnung dieser Gebiete nicht mehr als 3cm. Der obere und der untere Nierenpol waren immer frei von Blutungen. Makroskopisch konnte deutlich zwischen zwei verschiedenen Arten von intrarenalen Blutungen unterschieden werden. Bei der ersten Art

handelte es sich um intrarenale Hämatome. Sie besaßen eine glänzende Schnittfläche und wirkten dadurch gegenüber dem umgebenden Nierenparenchym scharf abgegrenzt (Abb.8). Die zweite Art der Blutung sah auf der perfundierten Schnittfläche matt aus (Abb.9). Das ist auf die Anwesenheit von Nierengewebe im eingebluteten Gebiet zurückzuführen. Die Ausdehnung dieser 2. Art von Blutung konnte sehr klein sein oder Gebiete von mehr als 1cm^2 erfassen. Hämatome, um als solche erkannt zu werden, mußten eine Mindestausdehnung von ungefähr 2mm besitzen.

Beide Arten von Blutungen konnten sowohl in der Rinde als auch im Mark vorkommen. Falls die zweite Art von Blutung im Nierenmark vorkam, war sie meist streifig und trat zusammen mit Veränderungen in der Nierenrinde auf. Das umgekehrte brauchte jedoch nicht der Fall zu sein.

Die Hämatome konnten eine maximale Ausdehnung bis zu 18mm im größten Durchmesser erreichen. In Tab.3 ist jeweils das größte in dem Tier beobachtete Hämatom aufgezeichnet. Auch wenn das größte beobachtete Hämatom in Gruppe 3 vorkam, so konnte trotzdem von Gruppe 1 bis 3 insgesamt keine deutliche Größenzunahme bei der maximalen Hämatomgröße festgestellt werden. Die Zahl der Hämatome jedoch war in Gruppe 3 größer als in Gruppe 1. Unterschiedlich dagegen ist auch die Ausdehnung der Fläche, deren Farbe durch die zweite Art von Blutung dunkelrot verändert war. Hier wiesen mehr Tiere in Gruppe 2 und 3 flächenhafte Veränderungen auf als in Gruppe 1. Ein Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 konnte nicht festgestellt werden. Dieses Ergebnis wird durch Tab.3 nur teilweise deutlich, da hier die dreidimensionale Ausdehnung der Blutung nicht berücksichtigt werden konnte.

Die größere Anzahl der Hämatome in Gruppe 3 als in Gruppe 1 und die größere Ausdehnung der eingebluteten



Abb.8: Intrarenales Hämatom (unten)
mit leichter Kapselvorwölbung.
Die Mark-Rindengrenze zeigt
auch blutige Areale.



Abb.9: Ausgedehnte intrarenale Blutungen
im Mark- und Rindenbereich, beson-
ders rechts unten.

Gruppe	HÄMATOME			BLUTUNGEN		
	Hunde Nr.	Anzahl	Grösse (mm ²)	Anzahl	grösstes Areal (mm ²)	blutige Streifen in der Rinden-Mark Grenze
1	10			0		
	12	1	5x3	ein paar	8x4	
	13			0		
	17	4	1x3	vereinzelt		
	19	1		viele	15x8	ja
2	1			viele		
	4	1		viele		
	5	1	4x4	viele		ja
	16	1	4x4	viele		ja
	18	3	5x5 / 3x4	viele	5x10	ja
3	6	1		viele		ja
	7	1		viele	10x10	
	9	> 5	5x5	ein paar	13x18	ja
	11	1	3x2	viele		ja
	14	1	18x4	viele	21x10	ja
		> 5	5x5			
	15	2	8x2 / 5x5	viele	13x12	

Tab.3: Grösse der Hämatome bzw. eingebauteten Areals in der Niere

Areale in Gruppe 2 und 3 führten zu dem Schluß, daß die Anzahl der Hämatome oder Blutungen von der Anzahl der applzierten Stoßwellen abhängig ist. Dies kann jedoch nicht behauptet werden von der Größe der einzelnen Hämatome.

Ein Teil der hier beobachteten Hämatome hatte sich unter die Nierenkapsel ausgedehnt und dort zu einer pilzartigen Vorwölbung geführt (s.oben). Vereinzelt wurden auch Hämatome beobachtet, die einen Anschluß an das Nierenbecken besaßen.

4.2.5.Nierenbecken

Das Nierenbecken und Teile des Kelchsystems waren oft blutgefüllt. Auch das perinephrische Fettgewebe war blutig verändert.

Auffallend war, daß es im Nierenbecken nicht, wie an der äußeren und inneren Nierenkapsel, zu deutlich sichtbaren Schleimhautunterblutungen gekommen war. Dies ist vor allem deswegen auffallend, weil an diesem Ort die höchsten Drücke während des Versuchs appliziert worden waren.

4.3...Histologischer Befund

Nach der Perfusion der Nieren wurden jeweils drei Scheiben aus den drei Nierenarealen entsprechend (Abb.6) histologisch verarbeitet. Von jeder Nierenscheibe wurde dabei immer identisch ein mittleres Segment herausgeschnitten und histologisch beurteilt. Da zur Beurteilung der inneren Nierenkapsel das perinephrische Fettgewebe entfernt werden mußte und dies außerdem zur Beurteilung der hiesigen Fragestellung unwichtig war, wurde es bei der Sektion entfernt und somit nicht beurteilt.

4.3.1. Innere Nierenkapsel

Bei den bereits makroskopisch sichtbaren Blutungen an der inneren Nierenkapsel ließen sich in der Histologie zwei Orte der Blutung unterscheiden: Der Blutaustritt konnte direkt in der Kapsel zwischen den kollagenen Fasern der Kapsel erfolgen, oder im anderen Fall direkt unter der Nierenkapsel und so zu einer vermehrten Erythrozytenansammlung zwischen Nierenparenchym und Kapselgewebe führen. Eine Ablösung der Nierenkapsel vom Nierenparenchym war jedoch nur zu beobachten, wenn es im Rahmen einer intrarenalen Blutung auch zu einem vorgewölbten Hämatom gekommen war. Kapselblutungen konnten nur dort beobachtet werden, wo sie bereits makroskopisch dokumentiert worden waren.

Bei sechs Hunden fand sich in der Nierenkapsel zwischen den Kollagenfaserbündeln eine auffällige Veränderung. Sie waren auseinandergetrieben, und zwischen ihnen war gelbliches Material sichtbar. Bei allen Tieren war diese Veränderung an allen drei Schnittebenen, also auch an den beiden Nierenpolen, in gleicher Ausprägung wie in der Nierenmitte feststellbar. In Übereinstimmung mit dem makroskopischen Befund wurden bei diesen Tieren an den Polen keine Blutungen festgestellt. Eventuell handelt es sich in diesen Fällen um einen Artefakt.

4.3.2. Nierenparenchym

Histologisch konnten Schäden an allen Strukturen des Nierenparenchyms beobachtet werden, an den Glomeruli, den Tubuli und den Gefäßen.

Die Beurteilung der Glomeruli war nur möglich durch den Vergleich mit den Nieren von zwei normalen unbehandelten Hunden. Bei diesen Kontrollnieren betrug die Zahl der normalen Glomeruli nur zwischen 94,1% und

95,4%. Bei 3,3 bis 4,4% war es bei diesen normalen Kontrollnieren zu einer rosa Anfärbung des Bowmanraumes gekommen (Abb.10). Sie beruht auf dem Austritt von Serum. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß dies ein Artefakt ist, der aufgrund der Perfusion der Niere mit Glutaraldehyd zustandekam. Bei den Kontrollnieren fanden sich auch in 1,3 bis 1,5% der Glomeruli Erythrozyten im Bowmanraum. Ihre Zahl war allerdings immer gering.

Vergleicht man diese an unbehandelten Hundenieren gewonnenen Ergebnisse mit den Prozentzahlen veränderter Glomeruli nach Beschallung der rechten Niere, so ist klar zu sehen, daß in allen Gruppen die Zahl der Glomeruli mit Serum gleich bleibt (Tab.4). Sie ist auch unabhängig davon, ob es sich um die rechte Niere, also die mehr stoßwellenexponierte Niere, oder um die linke handelt. Anders sieht es aus beim Vergleich der Zahl der Glomeruli mit Erythrozytenaustritt in den Bowmanraum mit der Kontrollgruppe und zwischen den einzelnen Gruppen. Bereits in Gruppe 1 steigt die Zahl der so geschädigten Glomeruli von 1,5% in den Normalnieren auf über 2%, in den Gruppen 2 und 3 liegt sie bei 4,6 bzw. 4,4% in Gruppe 2 bzw. 3 (Abb.11). Unterscheidet man noch weiter zwischen Glomeruli, die viele Erythrozyten im Bowmanraum hatten (Abb.13), und solchen, wo nur wenige Erythrozyten im Bowmanraum waren, so wird klar, daß der Austritt von vielen Erythrozyten in den Bowmanraum eine eindeutig auf Stoßwellen zurückzuführende Läsion ist (Abb.12). Eine Dosisabhängigkeit konnte hier allerdings nicht festgestellt werden, da die Zahl der so geschädigten Glomeruli in Gruppe 1 und Gruppe 3 sehr ähnlich war. Insgesamt kann man also sagen, daß vermehrter Austritt von Erythrozyten aus den Glomerulusschlingen Zeichen einer Stoßwellenläsion der Nieren ist. Es ist auch eindeutig, daß die linke Niere, obwohl sie nicht im

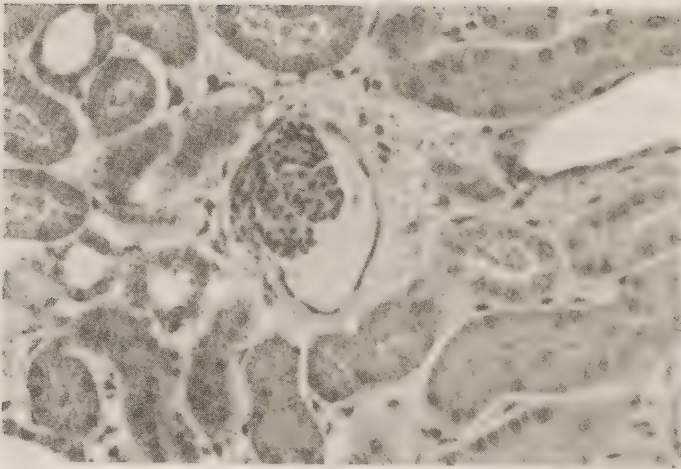


Abb.10: Glomerulus mit Plasma (rosa)
im Bowmanraum

GRUPPE	RECHTE NIERE			LINKE NIERE		
	insgesamt gezählte Glomeruli	Glomeruli mit Serum		insgesamt gezählte Glomeruli	Glomeruli mit Serum	
	n	n	(%)	n	n	(%)
1 (n=5)	3933	145	(3,7)	3487	148	(4,2)
2 (n=5)	3249	127	(3,9)	2793	121	(4,3)
3 (n=6)	4302	159	(3,7)	3826	93	(2,4)
KONTROLLE (n=2)	1388	46	(3,3)	923	41	(4,4)

Tab.4: Zahl der Glomeruli mit Serum
im Bowmanraum

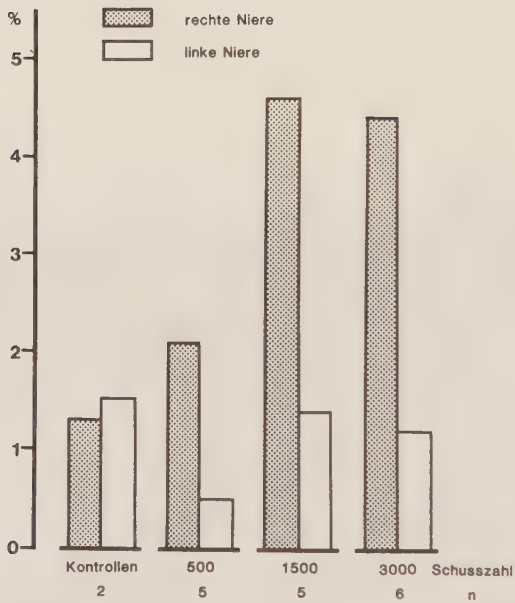


Abb.11: Zahl der Glomeruli mit
Erythrozyten im Bowmanraum

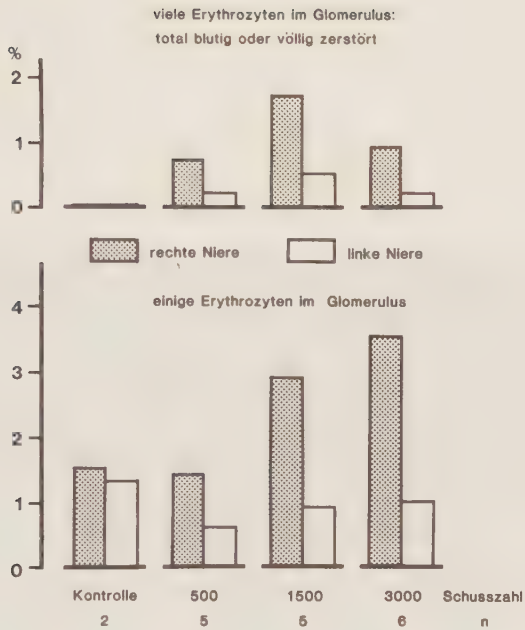


Abb.12: Zahl der Glomeruli mit vielen bzw. wenigen Erythrozyten im Bowmanraum in %

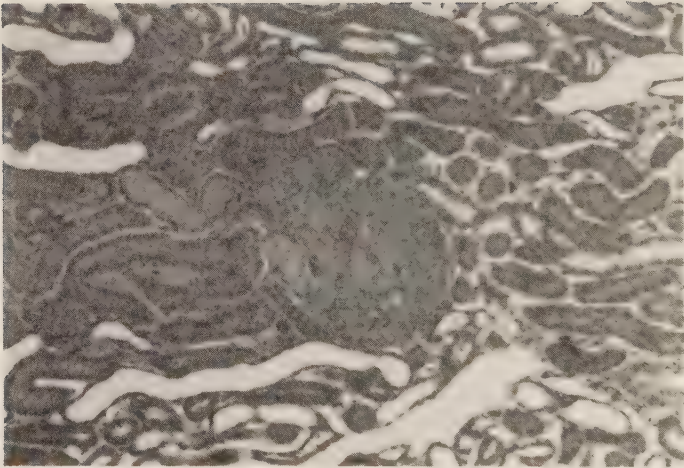


Abb.13: Glomerulus mit vollkommen
vollgeblutetem Bowmanraum
und mit blutgefüllten Tubuli

Fokus lag und makroskopisch in keinem Fall Veränderungen aufwies, in allen drei Gruppen geschädigte Glomeruli besaß. Deren Zahl jedoch betrug höchstens 0,5% und insgesamt war die Zahl der geschädigten Glomeruli in der linken Niere nicht größer als in den Kontrollen. Da die linke Niere auch im Stoßwellenfeld lag, ihre Lage jedoch nicht klar angegeben werden konnte im Verhältnis zum Feld, können aus diesem Versuch weder über die dort herrschenden Drücke noch über einen genauen Abstand zum Fokus Angaben gemacht werden.

Das Interstitium wies bei den Kontrollhunden keinerlei pathologische Auffälligkeit auf. Ausgenommen werden davon muß die fokale tubulointerstitielle Nephritis eines Kontrollhundes, der z.T. subkapsulär Granulome aufwies als auch die typischen Zeichen einer tubulointerstitiellen Nephritis. In diesem Zusammenhang konnte es auch zu glomerulären und besonders periglomerulären Veränderungen führen, die jedoch hier nicht weiter beschrieben werden sollen. Eine gleichartige tubulointerstitielle Nephritis wurde auch bei ungefähr einem Drittel der Versuchshunde gesehen. Sie war rechts und links gleichermaßen lokalisiert und konnte leicht von den Stoßwellenschäden unterschieden werden.

Die mikroskopisch sichtbaren Stoßwellenschäden im Niereninterstitium waren von weit größerer Bedeutung und Ausdehnung. Im wesentlichen konnte zwischen 4 besonders herausragenden Veränderungen unterschieden werden:

- (1) massiven interstitiellen Blutungen (Abb.15). Hier handelte es sich um Ansammlungen von Erythrozyten, die das umgebende Nierengewebe verdrängt haben. Die größeren unter ihnen dürften den makroskopisch sichtbaren Hämatomen entsprechen. An den Rändern war das Nierenparenchym teilweise stark zerstört mit

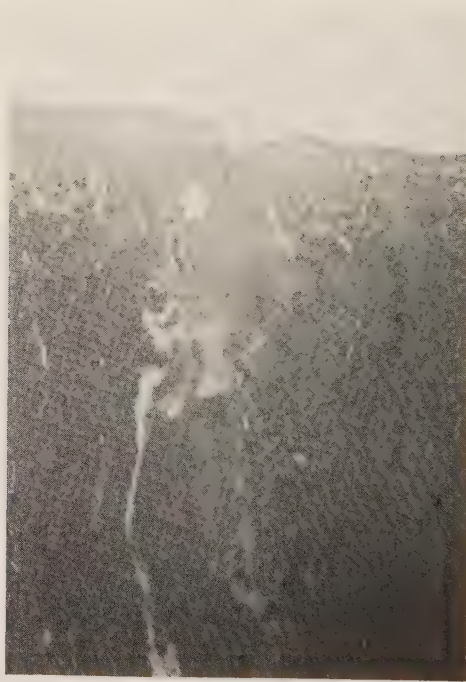


Abb.15:Massive interstitielle Blutung
in der Nierenrinde

Tubuluseinrissen und Blutaustritt in Tubuli oder (seltener) Glomeruli.

- (2) diffusen interstitiellen Blutungen (Abb.16). Hier handelte es sich um eine Vermehrung von Erythrozyten zwischen den einzelnen Tubuli. Es ist nicht zur Zerstörung der Nierenstruktur gekommen, sondern das Blut ist zwischen intakten Nierentubuli und um Glomeruli herumgelagert. Um jede massive interstitielle Blutung herum konnte man außerdem einen solchen Bereich einer diffusen interstitiellen Blutung sehen.
- (3) Venenthrombosen (Abb.17): Sie waren besonders in der Venae interlobularis und weniger in den Venae arcuatae sichtbar und hatten zum Teil direkten Kontakt zu massiven Blutungen.
- (4) Tubulusdilatationen: diese konnten im Bereich massiver Blutungen ein beträchtliches Ausmaß erreichen. Meist waren die dilatierten Tubuli mit seröser Flüssigkeit gefüllt, konnten jedoch auch Erythrozyten - durch direkte Einblutung im Bereich von Tubuluszerstörungen oder eventuell durch Glomerulushämorrhagien - oder Pigmentzylinder (relativ seltener) enthalten. Es wurden selten Gebiete beobachtet, in denen die Mehrheit der Tubuli dilatiert war.

Die in (1), (3) und (4) beschriebenen Veränderungen traten immer zusammen im Fokusbereich auf, wo auch die makroskopischen Veränderungen lokalisiert waren.

Daneben wurden auch weitere Veränderungen beobachtet. Um die großen Nierengefäße am Hilus und auch die Arcuatagefäße traten Blutungen auf. Die Arterienwände waren dabei bis auf einen Fall immer normal. In diesem war es zu diffusen interstitiellen Blutungen in die Muskularis und Adventitia einer größeren Arterie gekommen. Eine Wandruptur war nicht



Abb.16: Diffuse interstitielle Blutung
im Nierenrindengebiet



Abb.17: Nierenvenenthrombose an einer
Vena interlobularis.

nachweisbar.

Das Nierenbecken oder Kelchsystem war teilweise blutgefüllt. Unter diesen Blutungen war das Urothel über weite Strecken erhalten. Es war jedoch teilweise verändert durch zwischen den Urothelzellen liegende Erythrozyten und sah aufgelockert aus. Besonders auf der Seite des Hilusfettgewebes war es zu ausgedehnten Unterblutungen der Schleimhaut gekommen. Diese standen in direkter Verbindung mit dem Kelchsystem. Einmal wurde auch der direkte Anschluß eines größeren, intrarenalen Hämatoms an das Kelchsystem beobachtet.

Wie aus Tab.5 hervorgeht, ist die Anzahl der massiven interstitiellen Blutungen auf den Schnitten am größten in Gruppe 2. Besonders der große Unterschied zur Gruppe 3 war makroskopisch bei der Beurteilung der durch die Stoßwellenbehandlung entstandenen Hämatome nicht vorhanden und ist sicher ein Effekt, der auf die Auswahl von nur drei Nierenscheiben zur histologischen Beurteilung zurückzuführen ist. Eine weitere Einteilung der interstitiellen Blutungsgröße in drei Klassen brachte keine weiteren Aufschlüsse.

Die Zahl der diffusen interstitiellen Blutungen stieg von Gruppe 1 zur Gruppe 3 kontinuierlich an. Eine genaue Quantifizierung ist hier nicht vorgenommen worden, da die Grenzen einer interstitiellen Blutung nicht klar beurteilbar sind.

Die Zahl der mit Blut oder Serum gefüllten Tubuli ist in Gruppe 2 und 3 deutlich größer als in Gruppe 1. Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 entspricht dem bereits oben für die Blutungen beschriebenen. Die Zahl der Nieren mit Venentrhombosen lag in allen 3 Gruppen in einem ähnlichen Bereich (2 von 5, 3 von 5, 4 von 6 in Gruppe 1 bis 3).

Zusammenfassend kann man sagen, daß auch bei der Beurteilung der interstitiellen Blutungen der

Gruppe	massive interstitielle Blutungen *				diffuse interstitielle Blutungen		im Tubulus (pro Hund)	
	Hunde n	< 5 x 5	< 5 x 10 (rel. Einheiten)	> 5 x 10	Hunde n	Anzahl	Hunde n	Blutung Serum
1 (n = 5)	2	4	1	0	2	ein paar	4	13 164
2 (n = 5)	5	24	0	1	5	viele	4	111 402
3 (n = 6)	6	11	1	3	6	sehr viele	6	55 444
Kontrolle (n = 2)	2	0	0	0	0	0	0	0 0

* im Mikroskop bei 2.5 facher Vergrößerung

Tab.5: Interstitielle Blutungen in der rechten Niere. Die Größe der massiven interstitiellen Blutungen ist in relativen Einheiten angegeben, bei den Tubuli wurde die Gesamtzahl der geschädigten Tubuli angegeben.

Unterschied zwischen Gruppe 1 auf der einen Seite und Gruppe 2 und 3 auf der anderen Seite sehr deutlich zutage trat. Das Überwiegen massiver interstitieller Blutungen in Gruppe 2 gegenüber Gruppe 3 ist bedingt durch die fixe Vorgabe des Schnittortes und stimmt mit den makroskopisch erhobenen Ergebnissen nicht überein.

Massive interstitielle Blutungen im äußeren Rindenbereich wurden fast ausnahmslos in den Schnitten durch die Mitte (1b) der rechten Niere gefunden. Aus der Wahl der Schnittebene in Abb.6 ist leicht zu ersehen, daß besonders tiefer in der Rinde gelegene Blutungen und im Mark gelegene Blutungen auch in den Schnitten 1a und 1c vorkamen.

Die histologische Beurteilung von den drei Einzelschnitten von jeder Niere hat sich einer makroskopischen Beurteilung als unterlegen erwiesen, soweit das Ausmaß größerer Nierenblutungen oder insgesamt blutig veränderter Areale beurteilt werden soll. Angesichts der Beschränkung auf nur drei Schnittebenen war dies zu erwarten.

4.4...Kernspintomographie

Die Auswertung der Aufnahmen aus der Kernspintomographie wurde von Herrn Dr. Rath durchgeführt. Dabei wurde nach folgendem Schema vorgegangen:

- (1) Die Größe der Nieren wurde sowohl auf den frontalen als auch auf den koronaren Bildern miteinander verglichen.
- (2) Auf den TE90 bzw. bei einigen Aufnahmen TE70 gewichteten Bildern wurde die Signalintensität sowohl visuell beurteilt als auch anhand der Helligkeiten der rechten Niere im Vergleich zur linken Niere an repräsentativen Punkten in der Rinde elektronisch nachgemessen.
- (3) TE1 gewichtete Bilder wurden nach dem Auftreten von örtlichen Inhomogenitäten in der Nierenstruktur beurteilt.
- (4) Das Verschwinden der corticomedullären Demarkationslinie wurde notiert.

Die Beurteilung dieser vier Punkte war das Resultat einer vorläufigen Auswertung der Bilder der ersten Tiere dieses Versuches. Die 4 Punkte hatten sich im Laufe dieser Auswertung als eindeutig auffällig und als eventuell korrelierbar mit den pathologischen Befunden erwiesen. Aufgrund eines vorübergehenden Ausfalls des NMRs sind die Gruppen 2 und 3 hier unvollständig, in Gruppe 2 sind nur drei Tiere, in Gruppe 3 nur vier Tiere.

Ad.1.: Wie aus der ersten Spalte der Tab.6 zu ersehen ist, war eine Nierenvergrößerung im NMR bei drei von den vier beurteilten Nieren der Gruppe 3 sichtbar, jedoch nur bei einer Niere von den fünf in der 1. Gruppe. In der 2. Gruppe war sie bei zwei

Gruppe	Hunde Nr.	Vergrößerung der rechten Nieren	diffuse Zunahme der Signalintensität (T ₂ ↑)	örtliche Zunahme der Signalintensität (T ₁ ↑)	Verschwinden der Rinden - Mark Demarkation
1 (n = 5)	10	∅	∅	∅	∅
	12	∅	+	∅ *	∅
	13	∅	∅	∅	∅
	17	∅	∅	∅ *	∅
	19	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>+</u>	<u>∅</u>
		1	2	1	0
2 (n = 3)	1	+	+	+	∅
	16	+	+	+	+
	18	<u>∅</u>	<u>∅</u>	<u>+</u>	<u>∅</u>
		2	2	3	1
3 (n = 4)	9	+	+	+	∅
	11	+	+	+	∅
	14	+	∅	+	+
	15	<u>∅</u>	<u>+</u>	<u>∅ *</u>	<u>∅</u>
		3	3	3	1

* Im Vergleich zur Sektion war der kernspintomographische Befund falsch negativ

Tab.6: Kernspintomographische Befunde
1 Tag nach Stoßwellenexposition

der drei Tiere sichtbar.

Da bei der Sektion keine Nierengröße gemessen wurde, kann man an diesem Punkt nur feststellen, daß diese Ergebnisse den bei der Sektion gewonnenen Eindruck unterstreichen.

Ad.2.:In Tab.7 sind sowohl die bei TE1 gewichteten als auch die bei TE2 gewichteten Bildern elektronisch gemessenen Singalintensitäten aufgezeichnet. Klar geht aus dieser Tabelle noch einmal hervor, daß bei TE1 gewichteten Bildern keine Zunahme der Signalintensität festzustellen war. Der Quotient der in der rechten im Verhältnis zur linken Niere gemessenen Intensität liegt hier bei der Hälfte der Hunde über, bei der anderen Hälfte unter 1. Anders sieht das Bild bei den TE2 gewichteten Bildern aus. Der Quotient der Intensität der rechten im Verhältnis zur linken Nierenrinde ist hier in 11 Fällen größer als 1 und nur bei einem Tier kleiner als 1. Bezeichnenderweise ist dieses eine Tier ein Tier aus der Gruppe 1, das bereits bei der markroskopischen Untersuchung keinerlei Schäden und keine Nierenvergrößerung aufgewiesen hatte. Dieses Ergebnis ist im Spearman Ranktest signifikant. Betrachtet man nur die Hunde, bei denen dieser Quotient aus der rechten und der linken Niere größer als 1,1, also ganz deutlich unterschieden ist, so gehören zwei von fünf Tieren der Gruppe 1, zwei von den drei Tieren der Gruppe 2, und drei von den vier Tieren der Gruppe 4 zu denen, die eine deutliche Signalerhöhung in der rechten Niere aufgewiesen haben.

Die oben angegebenen Zahlen beziehen sich auf Messungen der Signalintensität in der Nierenrinde. Im Nierenmark liegen die Verhältnisse sehr ähnlich. Auch hier läßt sich

Gruppe	Hunde Nr.	T ₁		T ₂	
		Rinde	Mark	Rinde	Mark
1	10	0,84	0,39	1,02	0,98
	12	1,28	1,42	1,11	1,05
	13	0,82	0,81	0,89	1,21
	17	1,17	1,59	1,09	1,16
	19	0,95	0,71	1,36	1,67
2	1	0,86	0,77	1,31	1,19
	16	1,31	1,04	1,20	1,18
	18	2,63	1,07	1,09	1,01
3	9	1,22	1,00	1,20	0,80
	11	0,89	1,09	1,23	1,34
	14	0,91	0,77	1,01	0,97
	15	1,08	1,36	1,13	1,13

Tab.7: Relative Signalintensität der rechten
im Verhältnis zur linken Niere,
elektronisch gemessen.

aus den TE1 gewichteten Bildern kein Schluß ziehen, bei den TE2 gewichteten Bildern überwiegen relativ höhere Signalintensitäten im Mark der rechten Niere. Eine Übereinstimmung mit den in der Rinde gemessenen Werten wird jedoch nur in 75% erzielt. Auffällig ist die gute Übereinstimmung der Zunahme der Signalintensität in der Rinde, die mit einer Vergrößerung der gleichen rechten Niere einhergeht.

Die diffuse Zunahme der Signalintensität wurde als Ödem interpretiert. Dies geschah allerdings bisher nur aufgrund der in der radiologischen Klinik gewonnenen Erfahrung mit NMR-Bildern. Eine elektronenmikroskopische Bestätigung dieses Befundes steht noch aus.

Ad.3.:Eine örtliche Zunahme der Signalintensität im TE1 gewichteten Bild trat, wie aus Tab.7 ersichtlich, bei allen Tieren auf, bei denen auch eine Vergrößerung der rechten Niere feststellbar war, außerdem zusätzlich bei einem Tier der Gruppe 2. Vergleicht man die Orte, an denen diese fleckige Zunahme der Signalintensität aufgetreten ist, mit dem bei der Sektion ermittelten makroskopischen Befund, so ließen sich an den Stellen dieser Veränderungen ausnahmslos Blutungen feststellen. Dabei war es nicht entscheidend, ob an diesen Stellen besonders große Hämatome auftraten, sondern an diesen Stellen war die Farbe des Nierenparenchyms durch Einblutungen dunkelrot verändert. In Tab.3 ist die Größe dieser Areale aufgezeichnet. Die örtliche Zunahme der Signalintensität trat dann auf, wenn die Fläche der Blutung auf dem Schnitt, auf dem sie ausgemessen wurde, größer als 10x10qmm war. Ein blutiges, jedoch vom NMR nicht erfaßtes Areal

derartiger Größe trat bei einem Hund auf. Bei ihm wurden auch intrarenale Hämatome bis zu einer Größe von 4,5x5qmm nicht dargestellt. Mit dem NMR konnten also 7 von 8 geschädigten Arealen entdeckt werden, die größer als 1cm² waren. Zwei Tiere der Gruppe 1 wiesen, wie bereits bei den makroskopischen Ergebnissen erwähnt, keinerlei sichtbare Nierenschäden auf. Das NMR war bei den übrigen zehn Tieren in sieben Fällen positiv. Insgesamt konnten also 70% der Nieren mit Schäden identifiziert werden. Da zwei der drei nicht entdeckten Blutungen kleiner als 10x10qmm waren und bis auf einen fraglichen Fall (ein Tier der Gruppe 1) alle anderen geschädigten Areale größer oder gleich 10x10qmm waren, sind Blutungen im NMR erst oberhalb dieser Grenze positiv. Auf der anderen Seite ist es jedoch von Bedeutung, daß ein positiver NMR-Befund keinesfalls zwischen interstitieller Blutung auf der einen Seite und einem Hämatom auf der anderen Seite unterscheiden kann. Eine Aussage über Schweregrad oder Bedeutung einer derartigen NMR-Veränderung ist also nicht ohne weiteres zu treffen. Vor allen Dingen darf aus ihr nicht auf die Anwesenheit eines größeren Hämatomes geschlossen werden.

Ad.4.: Dieser bei zwei Hunden erhobene Befund konnte weder mit Hämatomen in der Rindenmarkgrenze korreliert werden noch mit besonders auffälligen Blutungen in diesem Areal. Da Veränderungen an diesem Ort relativ häufig waren (Hämatome an der Rindenmarkgrenze und blutige Markstreifen) ist das NMR kein guter Indikator für Veränderungen in diesem Bereich.

4.5...Elektronenmikroskopie

Bisher liegen nur elektronenmikroskopische Präparate der rechten Niere der ersten drei Hunde vor. Folgende vom Normalen abweichende Veränderungen konnten von Prof. Liebich beobachtet werden:

- (1) Die Endothelzellen waren geschwollen, ihr sonst wesentlich dichter gepackter Inhalt wirkte auseinandergerissen. Das erweckte den Eindruck eines "leeren" Zytoplasmaraumes. Schädigungen an den Mitochondrien konnten nicht nachgewiesen werden, ihre Form war normal. Die Endothelzellen waren teilweise von der Basalmembran abgelöst, was zur Bildung von Räumen zwischen der Zelle und der Basalmembran führte. Daß ein noch weitergehender Endothelzellschaden aufgetreten sein muß, ist daran ersichtlich, daß die Basalmembran stellenweise nicht von Endothelzellen bedeckt war.
- (2) Es traten Risse in der Basalmembran auf. Diese Risse sind nach den vorliegenden Beobachtungen nicht größer als 100nm. Schäden an der Struktur und am Aufbau der Basalmembran waren nicht zu erkennen.
- (3) Durch die Löcher in der Basalmembran kam es zum Austritt von Erythrozyten. Dies wurde nicht nur dadurch vermutet, daß Erythrozyten im Interstitium sichtbar waren, sondern ihr Austritt durch derartig kleine Löcher konnte direkt nachgewiesen werden.
- (4) Der interstitielle Raum war erweitert.

Vorherrschend war also bei diesen Bildern die Schädigung der interstitiellen Nierengefäße. Schäden an der tubulären Basalmembran und an Tubuluszellen wurden dagegen kaum beobachtet.

Über Glomerulusveränderungen liegen noch keine Angaben vor.

5. Diskussion

Mit der Anwendung von Stoßwellen wurde ein neues therapeutisches Prinzip in die Medizin eingeführt. Die Entwicklung dieses Verfahrens wird bereits seit mehr als 10 Jahren am Institut für Chirurgische Forschung betrieben. Nach sechs Jahren Entwicklungszeit wurde der erste Nierenpatient 1980 mit Stoßwellen behandelt. Die Zahl der Patienten, deren Nierensteine auf diese Weise zertrümmert worden sind, beläuft sich alleine in der Bundesrepublik z.Zt. auf über 15.000. Die Zahl der weltweit behandelten Patienten steigt ständig und nähert sich im Moment 50.000. Allein diese Zahlen verdeutlichen, daß dieses erst 1982 an der Urologischen Klinik des Klinikums Großhaderns in die Routine eingeführte Verfahren sehr schnell Verbreitung gefunden hat.

Der wesentliche Vorteil dieses Verfahrens ist eine deutliche Senkung der Mortalität verglichen mit der bisher üblichen Operation (10,14). Die Erfolgsquote liegt bei über 90% und die Indikation wird ständig erweitert. Ein grundsätzlich nicht zu überwindendes Problem sind dabei natürlich Steine, um die sich Bindegewebstaschen gebildet haben, wie es besonders bei Uretersteinen vorkommt. Praktische Probleme bereiten auch Zystinsteine und exzessive Ausgußsteine, die im Moment in einer Kombinationstherapie zusammen mit einer Litholapaxie behandelt werden.

Ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist die deutlich verkürzte Liegezeit in der Klinik. Während der Anfangsphase der Therapie im Klinikum Großhadern wurde hier die Zeit von 14 Tagen bei der chirurgischen Behandlung auf die Hälfte bei der

Stoßwellenzertrümmerung reduziert. Die Behandlung kann auch ambulant erfolgen, wie anderenorts gezeigt wurde. Die mit der Zertrümmerung von Nierensteinen verbundenen Komplikationen sind von ihrem Ausmaß her vertretbar. Zahlenmäßig am häufigsten sind dabei Störungen beim Abgang der Steinfragmente durch den Ureter. Die Angabe über die Häufigkeit von Koliken schwankt, die Zahlen liegen zwischen 10 und 30%. In der ersten Münchener Serie wurden bei 0,5% der Patienten zurückgebliebene Steintrümmer operativ entfernt. Eine andere beobachtete Nebenwirkung der Nierensteinzertrümmerung durch Stoßwellen war die subkapsuläre Blutung. Eine solche trat in sechs Fällen bei den ersten 1000 Patienten der Münchener Gruppe auf. Die Blutungen hörten spontan auf, und keiner der Patienten mußte operativ behandelt werden.

Die praktische Erfahrung mit der Zertrümmerung von Steinen ist mittlerweile groß. Bei der Zertrümmerung kommt es zum Abplatzen eventuell schichtartiger Bezirke an der Vorder- und Rückseite des Steines, und außerdem zur Bruchbildung. Die Druckamplitude liegt für die Nierensteinzertrümmerung in der Größenordnung von 70 bis 100 MPa (16). Der Mechanismus der Steinzertrümmerung ist noch nicht bekannt.

Durch die Fokussierung der Stoßwelle treten die zur Steinertrümmerung notwendigen Drücke nur in einem kleinen Bezirk, dem 2.Fokus nämlich, auf. Er hat einen Durchmesser von mehreren mm bis zu wenigen cm. Die Längsausdehnung des Fokusbereiches entlang der Ellipsoidachse ist jedoch wesentlich größer und liegt bei mehreren cm. Der Bereich wird hier nicht genau angegeben, da es eine Definitionsfrage ist, ab welchem Druck (ab wieviel % des maximalen Druckes bei einer bestimmten Spannung) man einen Ort als im Fokus liegend bezeichnet. Eine Angabe in Hinblick auf die relative

Zertrümmerungswirkung im Verhältnis zur gemessenen maximalen Zertrümmerung wäre genauso denkbar, ist jedoch unpraktischer, da dieser Parameter das zu zertrümmernde Material als zusätzlichen Standard benötigt.

Die Druckverteilung des bei diesen Versuchen verwendeten Ellipsoids zeigt vor und hinter dem Fokus hohe Drücke. In diesem zigarrenförmigen Gebiet wurden die überwiegenden Veränderungen im Nierenparenchym beobachtet. Da die Stoßwelle nicht atemgetriggert ausgelöst wurde, war die Lage des Fokus nicht absolut auf das Nierenbecken beschränkt. Weil die Hunde in Nembutalnarkose sich jedoch den überwiegenden Teil der Zeit in der Atemruhelage befanden (bei Durchleuchtung leicht sichtbar), dürfte dieser Fehler gering sein.

Eine genauere Untersuchung der Gewebeschäden nach Stoßwelleapplikation war bisher noch nicht erfolgt. Chaussy hatte, 14 Tage nachdem er die Niere von Hunden mit 500 Stoßwellen beschallt hatte, weder lichtmikroskopisch noch elektronenmikroskopisch irgendeine Veränderung beobachtet (9). Über akute, von der Stoßwelle verursachte Veränderungen gab es bisher noch keine Arbeit.

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, die morphologischen Veränderungen der Niere nach der Stoßwellenapplikation von verschiedenen Schußzahlen festzustellen. Die Untersuchung der aufgetretenen Schäden erfolgte in diesem Versuch 24-30 Stunden nach Stoßwellenapplikation. Der Grund für diesen Zeitraum liegt darin, daß dies der erste praktisch mögliche Zeitpunkt für NMR-Untersuchungen war. Einige nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Versuche haben auch gezeigt, daß die NMR-Veränderungen zu diesem Zeitpunkt maximal ausgeprägt sind. Eine NMR-Untersuchung direkt nach der Stoßwellenapplikation auf die Hundeniere hatte

weniger Veränderungen im NMR gezeigt, weitere Untersuchungen ein Abklingen der Veränderungen im Laufe der nächsten 2 Wochen.

Die Nieren von drei Gruppen von Hunden wurden mit unterschiedlichen Entladungszahlen von 500, 1500 oder 3000 Entladungen beschallt. Neben der makroskopischen Untersuchung der Nierenschäden wurden die Nieren auch mikroskopisch, elektronenmikroskopisch und im Kernspintomographen untersucht.

Durch die Verwendung von Hunden als Versuchstieren war die Anzahl der einzelnen Tiere in der Gruppe von vorn herein limitiert. Damit war auch klar, daß in diesem Versuch nur deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen gut gesehen werden können. Kleinere Unterschiede, die erst nach Anwendung einer statistischen Analyse zutage gekommen wären, müssen bei einem solchen Versuchsaufbau zwangsläufig auf der Strecke bleiben, da sich eine Varianzanalyse bei den verwendeten Tierzahlen verbietet.

Makroskopisch zeigten sich ausgeprägte pathologische Veränderungen. Abgesehen von ein paar nicht weiter erwähnenswerten kleinen Blutungen im Mesenterium des Darmes war der gesamte übrige Bauchraum vollkommen frei von weiteren Blutungsanzeichen. Es wurde kein Ascites im Bauchraum gefunden. Die etwas ausgedehnteren, jedoch auch keineswegs gefährlichen oder besonders auffälligen Blutungen bei dem 2. und 3. Tier der ersten Gruppe führte zu deren Ausschluß, da sie eindeutig darauf hinwiesen, daß der Fokus bei diesen Tieren nicht im Nierenbecken gelegen hatte.

In der äußeren Nierenkapsel fanden sich meist konfluierende petechiale Blutungen. Nur vier Hunde der Gruppe 1 wiesen diese Veränderungen nicht auf. Obwohl diese Blutungen einen großen Teil der Nierenoberfläche erfassen konnten, führten sie nicht zur Hämatombildung.

Falls es in diesem Raum zu Verdickungen kam, bestanden diese aus blutig imbibierteo ödematösem Fettgewebe. Beim Hund wird dies jedoch nicht auf der vorderen Nierenkapsel gefunden, sondern nur seitlich und hinten an der Niere.

An der inneren Nierenkapsel traten bei 6 Hunden vorgewölbte Hämatome auf. Diese verteilten sich gleichmäßig auf alle drei Gruppen. Die Ausdehnung sehr dünner subkapsulärer Blutungen war indessen unterschiedlich in den verschiedenen Gruppen. Besonders in der Gruppe 1 war sie deutlich geringer als in der 3. Gruppe. Ein Unterschied zwischen der 2. und der 3. Gruppe konnte hier nicht herausgefunden werden.

Im Gegensatz zu den Veränderungen an der Nierenkapsel, die sich über die gesamte Länge der Niere erstreckten, war das Nierenparenchym nur im mittleren Nierenbereich, dem Eintrittsfenster der Stoßwelle, verändert. Dort fanden sich Blutungen bei 14 von den 16 Hunden dieses Versuchs. Diese intrarenalen Blutungen kamen in zwei verschiedenen Formen vor. Die eine hatte eine glänzende Schnittfläche und sah schärfer abgegrenzt aus gegenüber dem umliegenden Nierengewebe, die andere war im allgemeinen kleiner und besaß die gleiche Oberflächenstruktur wie das umliegende Nierengewebe. Beide Blutungsformen traten sowohl in der Rinde als auch im Mark auf. Es war auffällig, daß größere Hämatome in allen drei Gruppen vorkommen konnten. Ihre Häufigkeit, weniger die maximale Größe der Hämatome in den Gruppen, war stärker von der Anzahl der Entladungen abhängig. Betrachtet man die Ausdehnung der blutig veränderten Fläche auf den Schnitten in den verschiedenen Gruppen, so ist ohne Zweifel ein deutlicher Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 und 3 festzustellen: Bei mehr Hunden in Gruppe 2 und 3 traten ausgedehntere Blutungen ein als in Gruppe 1.

Im Nierenbecken traten bei diesem Versuch die höchsten Drücke auf. Trotzdem ist es nicht zu auffälligen submukösen Hämatomen in diesem Bereich gekommen. Dies zeigt ganz klar, daß eine einfache Beziehung zwischen dem Druck und den am jeweiligen Ort entstehenden Schäden unabhängig vom Gewebe nicht gefunden werden kann.

Bei der histologischen Untersuchung wurden die Blutungen gesehen, die bereits makroskopisch in der zur Histologie gekommenen Schnittebene sichtbar waren. Bei den makroskopisch einheitlich als Blutungen an der inneren Nierenkapsel sichtbaren Veränderungen konnte histologisch zwischen zwei Orten der Einblutung unterschieden werden: In das Kapselgewebe selber und zwischen Kapsel und Nierengewebe. Zu einer Ablösung der Kapsel vom Nierenparenchym war es jedoch nur in den Fällen gekommen, wo bereits makroskopisch ein subkapsuläres Hämatom (meist mit Vorwölbung) sichtbar gewesen war. Mikroskopisch wurden keine weiteren makroskopisch unsichtbaren Kapselblutungen entdeckt.

Im Nierenparenchym traten die bedeutendsten Veränderungen auf. Neben massiven und diffusen Blutungen wurden Gebiete mit dilatierten Tubuli und Venenthrombosen festgestellt. Da Tubulusdilatationen nur in Gegenden von massiven Blutungen vorkommen, können sie durch den hervorgerufenen Harnstau erklärt werden. Die Venenthromben hatten direkte Verbindung zu massiven Blutungen, was den Schluß nahelegt, daß die Blutungen durch Einrisse der Venenwand entstanden sind. Eine Veränderung in der Wand einer Arterie wurde nur einmal gesehen (eine diffuse Blutung in die Muscularis), so daß der überwiegende Teil auch der massiven Blutungen wahrscheinlich vernösen Ursprungs ist. Die relativ große Zahl von Venenthromben deutet darüber hinaus aber auch eine direkte Schädigung der

Venenwand an. Dies kann nur elektronenmikroskopisch weiter untersucht werden.

Das Ausmaß der interstitiellen Blutungen ließ sich auf den Schnitten nicht klar abgrenzen. Da diese Blutungen sich fingerartig zwischen den Tubuli ausbreiteten und lichtmikroskopisch nur als Erythrozytenvermehrung erkannt werden konnten, ließen sich ihre Grenzen nicht klar bestimmen. Darum wurde auf eine quantitative Angabe zu diesen Blutungen verzichtet. Die größeren der interstitiellen Blutungen waren sicher makroskopisch sichtbar. Ob alle interstitiellen Blutungen bereits makroskopisch sichtbar waren, konnte hier nicht untersucht werden, da die genaue Schnittebene, aus der das histologische Präparat letzten Endes stammte, uns nicht bekannt war.

Bei allen Tieren, auch bei den Kontrolltieren, wurde regelmäßig in 2-5% der Glomeruli Serum im Bowmanraum gefunden. Diese Anzahl war an der rechten und linken Niere gleich, genauso wie sie auch bei den Kontrollhunden gleich war. Hier handelt es sich um ein Phänomen, das hervorgerufen wurde durch eine Perfusionsfixation, bei der der Perfusionsdruck nicht kontrolliert war.

Im Nierenparenchym war es zu Einblutungen in die Glomeruli gekommen. Wahrscheinlich fixationsbedingt wurde dieses Phänomen in einem geringen Ausmaß ebenfalls bei unseren Kontrollen gefunden. Aber auch unter Nichtberücksichtigung dieses Tatbestandes waren in der am meisten betroffenen Gruppe, bei der es sich hier um die 2. Gruppe handelt, weniger als 5% der Glomeruli geschädigt. Auf die Bedeutung dieser Zahl wird weiter unten noch eingegangen. Das Ausmaß der Glomerulusschäden ist jedenfalls so gering, daß es keine deutliche Abnahme der Nierenfunktion bewirken dürfte.

Wie gut können Nierenschäden im Kernspintomogramm erkannt werden?

Nach der Beschallung wurde eine diffuse Intensitätszunahme bei den TE2 gewichteten Bildern in der Nierenrinde der meisten Hunde festgestellt. Diese Intensitätszunahme trat auch am oberen und unteren Pol auf. Diese beiden Orte hatten sich sowohl makroskopisch als auch histologisch als unauffällig erwiesen. An beiden konnte keine interstitielle Blutung histologisch nachgewiesen werden. Sechs von den zwölf im NMR untersuchten Hunden wiesen außerdem eine deutliche Vergrößerung der rechten Niere auf. Zusammengenommen kann also die Intensitätszunahmen des Signals bei TE2 gewichteten Bildern nur als Einlagerung von Wasser und damit als Ödem interpretiert werden. Das NMR erweist sich damit als sehr empfindliche Meßmethode zur Feststellung eines Nierenödems. Auch wenn bei den bisherigen elektronenmikroskopischen Untersuchungen Anhaltspunkte für ein interstitielles Ödem gefunden wurden, so wird eine quantitative Auswertung und damit ein genauer Vergleich mit den Signalintensitätszunahmen der TE2 gewichteten Bilder im NMR aus methodischen Gründen unmöglich sein. An diesem Punkt ist zu überlegen, ob nicht eine Registrierung des intrarenalen interstitiellen Druckes mit der im NMR gemessenen Intensitätszunahme korreliert.

Aus Tab.3 geht hervor, daß die beiden im NMR gemessenen Parameter Vergrößerung der rechten Niere und diffuse Zunahme der Signalintensität in Gruppe 3 häufiger vorkommen als in Gruppe 1. Sie sind damit imstande, einen Hinweis auf vermehrt entstandene Nierenschäden zu geben.

Die zweite deutliche Veränderung im NMR war die örtliche Inhomogenität der TE1 gewichteten Bilder. Bei der Sektion fanden sich an diesen Stellen dann auch

pathologische Veränderungen in der Niere (Tab.2). Es geht jedoch auch deutlich aus Tab.3 hervor, daß die im NMR gesehenen Veränderungen sehr viel besser mit diffusen interstitiellen Blutungen zu erklären sind als mit Hämatomen. Ein Vergleich mit den pathologischen Ergebnissen zeigt weiter, daß das NMR sicher nicht imstande ist, alle diese Veränderungen zu entdecken. Sie müssen eine Mindestgröße von 1x1cm. besitzen auf der Schnittfläche. Da Hämatome in diesem Gebiet nie die entsprechende Ausdehnung erreichten, sondern immer kleiner waren, ist es nötig hervorzuheben, daß an den Orten dieser Veränderung im NMR zwar Blutungen vorhanden waren, daß man jedoch keinesfalls annehmen darf, hier sei ein Hämatom von entsprechender Größe.

Das Verschwinden der Rindenmarkgrenze wurde in zwei Fällen beobachtet. Pathologisch konnte es weder mit einem besonders großen Hämatom in diesem Bereich noch mit besonders ausgedehnten Blutungen hier korreliert werden. Über die Bedeutung dieser NMR-Beobachtung können wir daher keine Aussage machen.

Über die NMR-Veränderungen der Nieren beim Menschen nach Stoßwellenbehandlung berichtet Kaude (21). Er applizierte eine durchschnittliche Entladungszahl von 1800, seine maximale Entladungszahl betrug 4200 Entladungen. In 63% von 38 Stoßwellenbehandlungen bei 33 Patienten fand er Abnormalitäten im NMR-Bild. Diese bestanden aus halbmondförmigen Regionen, die besonders auf TE2 gewichteten Bildern eine höhere Signalintensität aufwiesen und von ihm als subkapsuläre Hämorrhagien interpretiert wurden. Außerdem kam bei ihm besonders häufig der Verlust der corticomedulären Demarkationslinie vor. Die von ihm beobachtete niedrige Signalintensität in TE1 gewichteten Bildern interpretierte er als perirenale Ödemflüssigkeit.

Diese Befunde weichen deutlich von den

NMR-Veränderungen ab, die in diesem Versuch bei den Hunden beobachtet werden konnten. Halbmondförmige perirenale Aufhellungen in oder um die rechte Niere konnten von Dr. Rath öfter beobachtet werden, eine Korrelation mit dem direkt anschließenden Befund bei der Sektion war jedoch wiederholt nicht möglich. Inwieweit technische Unterschiede des NMR oder Unterschiede bei der Interpretation des NMR für diese Differenzen verantwortlich sind, ist nicht bekannt. Eine weitere große Schwierigkeit liegt darin, daß Kaude's Beobachtungen an Patienten gemacht worden sind und daher keinerlei Vergleich mit den am Ort der Beobachtung gemachten histologischen Bildern vorliegen können. Außerdem besitzen Patienten aufgrund ihres Steines bereits vorveränderte Nieren, während die Hundenieren vor der Beschallung keine bedeutenden Veränderungen aufwiesen.

In der Literatur gibt es Daten über den Effekt der Abnahme der Nierenmasse auf das Nierengewebe und auf die Nierenfunktion. Shimamura und Morrison beobachteten die Progression glomerulärer Schäden bei Ratten, denen ca. 5/6 des Nierengewebes chirurgisch entnommen worden war. Während der ersten drei Monate nach der subtotalen Nephrektomie trat eine Vergrößerung der Glomeruli auf (26). In den Epithelzellen des Glomerulus kam es zur Ablagerung von sogenannten "osmophylic droplets" zur Vakuolisierung der glomerulären epithelialen Zellen und zur Fusion der Fortsätze dieser Zellen. Außerdem kam es im Lauf der folgenden Wochen zu einer auffälligen Expansion des Mesangiums. Nach einem Jahr war es in diesen Nierenresten zu einer umfassenden Hyalinisierung der Glomeruli und zur Glomerulusklerose gekommen. Über ähnliche Ergebnisse berichten auch Olson und Mitarbeiter. Bei ihnen konnten Veränderungen nach Nephrektomie und 5/6 Resektion der gegenseitigen Niere

bereits nach Wochen beobachtet werden. Diese Schäden gingen mit einer deutlichen Proteinurie einher. Vor allen Dingen konnten sie zeigen, daß die Geschwindigkeit der Ausbildung glomerulärer Schäden umgekehrt proportional zur Masse des übriggebliebenen Nierengewebes ist. Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen der Glomerulosklerose und der Menge des Nierengewebes beobachten.

Aus dieser Arbeit geht klar hervor, daß die Zahl der geschädigten Glomeruli auch bei der maximal hier untersuchten Stoßwellenzahl 5% nicht überschreitet. Alle Autoren, die sich mit der Frage der Glomerulosklerose nach Reduktion der Nierenmasse beschäftigen, gehen jedoch von einer mindestens 50%igen Verminderung des gesamten Nierengewichtes aus. Damit würde selbst wiederholte Stoßwellenanwendung nicht in den Bereich führen, der von diesen Autoren als problematisch gesehen wird.

Bei der obigen Rechnung wurde bereits davon ausgegangen, daß Glomeruli mit Erythrozyten im Bowmanraum zerstört sind. Dies muß jedoch nicht unbedingt der Fall sein.

Welche Konsequenzen hat die Arbeit für die Klinik?

Aus den hier beschriebenen Versuchen ist klar ersichtlich, daß es eine Dosisabhängigkeit der Stoßwellenschäden gibt im Bereich zwischen 500 und 3000 Entladungen. Die Wahrscheinlichkeit von Nierenblutungen durch Stoßwellen nimmt also mit steigender Entladungszahl zu. Diese Versuche können dem behandelnden Arzt keine ungefährliche "Stoßwellendosis" zeigen. Da hier keine Abschätzung des Stoßwellennutzens bei Steinzertrümmerung gegen das Risiko von Nierenblutungen getroffen werden kann, sondern dies Sache des behandelnden Arztes ist, kann hier nur auf die Schäden hingewiesen werden, damit sie bei einer

Stoßwellenbehandlung auf der Risikoseite mit
einkalkuliert werden können.

Zusammenfassung

Die Nierensteinzertrümmerung durch Stoßwellen hat in den letzten Jahren weite Verbreitung gefunden. Die Schäden am Nierengewebe mit dieser Methode wurden bisher noch nicht systematisch untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, die morphologische Charakteristik und die Ausdehnung von Stoßwellenschäden an der Hundeniere nach Beschallung festzustellen. Dazu wurden 21 Hunde in drei Gruppen einer unterschiedlichen Anzahl von Stoßwellen, wie sie auch praktisch angewandt wird, auf die Niere ausgesetzt und die Nieren einen Tag später makroskopisch, histologisch und kernspintomographisch untersucht.

In allen Gruppen verursachten die Stoßwellen an den Nieren Blutungen und Hämatome. Die Hämatome waren meist nicht größer als 0,5cm. Ihre Zahl, jedoch nicht ihre Größe war vermehrt bei höherer Entladungszahl. Genauso war bei höherer Entladungszahl das Gebiet, in dem es zu kleineren diffusen Einblutungen gekommen war, größer. Histologisch zeigten sich neben massiven und diffusen Blutungen Tubulusdilatationen und Venenthrombosen, außerdem Einblutungen in die Glomeruli. Die Zahl der betroffenen Glomeruli lag zwischen 2% und 5%. Die Läsionen der Venenwand sind wahrscheinlich Ursache der Hämatome. Die Kernspintomographie ist ein sensibles Verfahren zur Untersuchung von Stoßwellenschäden an der Niere. Auf den Aufnahmen sieht man eine Aufhellung der Nierenrinde und fleckige Punkte an den Stellen, an denen es zu Blutungen von 1cm² Größe auf der Schnittfläche oder mehr gekommen war.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Stoßwellen an der Niere Blutungen verursachen, deren Häufigkeit oder Ausdehnung abhängig von der Entladungszahl, jedoch nicht deren Größe sind.

Summary

During the last years the destruction of kidney stones by shock waves became a widespread method. Damage to the kidney tissue by this method has not been evaluated systematically. This work was performed to examine the morphological appearance and the extent of the shock wave damage to canine kidneys. 21 dogs were divided into three groups and exposed to different numbers of shock waves as applied in humans. The following day the kidneys were examined macroscopically, histologically and by magnetic resonance imaging.

Shock waves caused bleedings and hematomas in all groups. Most hematomas were smaller than 0.5cm. Their number, but not their size was increased with increased number of shock waves applied. The area where small bleedings occurred was increased as well. Histologically massive and diffuse haemorrhages as well as dilated tubuli and venous thromboses were seen. Haemorrhage into glomeruli occurred as well. The number of glomeruli affected ranged from 2% to 5%. Lesions in the walls of the veins could be detected which are the probable cause for haematomas. Magnetic resonance imaging is a sensitive method to examine shock wave damage to the kidney. The signal intensity of the renal cortex is increased and there is a patchy increase at the sites of bleedings larger than 1cm. in size.

In summary shock waves cause bleedings in the kidney. Their number but not their size is dependant on the number of shock waves applied.

Literatur

- (1) Brendel, W.: Nierensteinzertrümmerung mit Stoßwellen.
Umschau 81:100, 1981
- (2) Brendel, W.: Stoßwellen, Ein neues therapeutisches
Prinzip in der Medizin. Münch.Med.Wschr.126:1, 1984
- (3) Brendel, W.: Nierenlithotripsie. Inn.Med.11:197, 1984
- (4) Chaussy, C., Eisenberger, F., Wanner, K., Forssmann, B.,
Hepp, W., Schmiedt, E., Brendel, W.: The use of shock
waves for the destruction of renal calculi without
direct contact. Urol.Res.4:175, 1976
- (5) Chaussy, C., Eisenberger, F., Wanner, K.: Die
Implantation humaner Nierensteine - ein einfaches
experimentelles Steinmodell. Urologe (Ausg)A
126:35, 1977
- (6) Chaussy, C., Eisenberger, F., Wanner, K., Forssmann, B.:
Extracorporale Anwendung von hochenergetischen
Stoßwellen - ein neuer Aspekt in der Behandlung des
Harnsteinleidens. Teil II. Aktuel Urol.9:95, 1978
- (7) Chaussy, C., Wieland, W., Jocham, D., Eisenberger, F.,
Forssmann, B.: Röntgenologische Steinlokalisation im
Modell der berührungsfreien Steinzertrümmerung.
Verh.Dtsch Ges Uro.30:333, 1978
- (8) Chaussy, C., Brendel, W., Schmiedt, E.:
Extracorporeally induced destruction of kidney
stones by shock waves. Lancet 2:1265, 1980
- (9) Chaussy, C., (ed): Extracorporeal Shock Wave
Lithotripsy - New Aspects in the Treatment of Kidney
Stone Disease. Basel:Karger, 1982
- (10) Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Schüller, J.,
Brandl, H., Liedl, D.: Extracorporeal shock-wave
lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis.
Urology XXIII, 59, 1984

- 11) Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Schüller, J., Brandl, H., Liedl, B.: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for kidney stones. An alternative to surgery? Urol Radiol 6:80, 1984
- 12) Clemedson, C.-J., Criborn, C.O.: Mechanical response of different parts of a living body to a high explosive shock wave impact. Am.J.Physiol. 181:471, 1955
- 13) Clemedson, C.-J.: Blast injury. Acta Physiol. Scand. 36:336, 1956
- 14) Eisenberger, F., Schmiedt, E., Chaussy, C., Wanner, K., Forssmann, B., Hepp, W.: Aspekte zum derzeitigen Stand der berührungsfreien Harnsteinzertrümmerung. Dtsch Arztl 17:1145, 1977
- 15) Eisenberger, F., Chaussy, C., Wanner, K.: Extracorporale Anwendung von hochenergetischen Stoßwellen - Ein neuer Aspekt in der Behandlung des Harnsteinleidens. Aktuell Urol 8:3, 1977
- 16) Forssmann, B., Hepp, W., Chaussy, C., Eisenberger, R., Wanner, K.: Eine Methode zur berührungsfreien Zertrümmerung von Nierensteinen durch Stoßwellen. Biomed.Technol 22:164, 1977
- 17) Gerthsen, C., Kneser, H.O.: Physik. 12.Aufl. Bearb. von Vogel, H., Springer Berlin S.192 f, 1974
- 18) Gobrecht, H., aus: Lehrbuch der Experimentalphysik, Band I, IX.Kapitel, Akustik, S.493 ff. 9.Aufl. Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1975
- 19) Häusler, E., Kiefer, W.: Berührungsfreie Zerstörung fester Einschlüsse in flüssiger Umgebung. Verhdlg. der Deutschen Physikalischen Gesellschaft 6, 692, 1973
- 20) Hostetter, T.H., Olson, J.L., Rennke, H.G.: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am.J.Physiol. 241:F85, 1981

- 21) Kaude, J.V., Williams, C.M., Millner, M.R., Scott, K.N.,
Finlayson, B.: Renal morphology and function
immediately after extracorporeal shock-wave
lithotripsy. A.J.R. 145:305, 1985
- 22) Kiprov, D.D., Colvin, R.B., McCluskey, R.T.: Focal and
Segmental Glomerulosclerosis and proteinuria
associated with unilateral renal agenesis.
Lab. Invest. 46:275, 1982
- 23) Olson, J.L., Hostetter, T.H., Rennke, H.G. et al.:
Altered charge and size selective properties of the
glomerular wall; a response to reduced renal mass.
(Absztr) Kidney Int. 16:857, 1979
- 24) Purkerson, M.L., Hoffsten, P.E., Klahr, S.,:
Pathogenesis of the glomerulopathy associated with
renal infarction in rats. Kidney Int. 9:407, 1976
- 25) Rinck, P.A., Petersen, S.B., Muller, R.N.:
NMR-Gankörpertomographie. Eine neue bildgebende
Methode. Radiologe 23:341, 1983
- 26) Shimamura, T., Morrison, A.B.: A progressive
glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths
nephrectomy. Am.J.Pathol. 70:95, 1975
- 27) Scully, R.E. (Ed) Weekly clinicopathological
exercises. Case 17-1985. N.Engl.J.Med. 307:652, 1982
- 28) Thomas, H., Hostetter, T.H., Helmut, G., Rennke, H.G.,
Brenner, B.M.: Compensatory renal hemodynamic injury:
A final common pathway of residual nephron
destruction. Am.J.Kidney.Dis. 1:310, 1982

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr.Dr.h.c. W. Brendel, Direktor des Instittus für Chirurgische Forschung, herrzlich bedanken, besonders für die Erlaubnis zur Aufnahme meines Studiums in seinem Institut und die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. M. Delius danke ich für Hilfestellung bei der Einarbeitung in dieses Thema, wobei seine Geduld bei dem Versuchslauf und der Niederschrift der Dissertation besonders hervorgehoben werden muß.

Mein Dank gilt Frl. H. Bayer für ihre zahlreiche Hilfe und technische Unterstützung.

Ein besonderes Anliegen ist es für mich, Frau M. Stein für ihre wertvollen Ratschläge zur Vorbereitung der schriftlichen Arbeiten zu danken.

Herzlich möchte ich auch Herrn Prof. Dr. H. Liebich, Institut für Tieranatomie der Universität München, danken, der die histologische Begutachtung durchgeführt hat.

Ferner danke ich der World Health Organization, die meinen Studienaufenthalt in Deutschland finanziell unterstützte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Kolleginnen und Kollegen (Prof.Dr.A. Baethmann, Prof. Dr.Dr. Hammer, Dr. G. Enders usw.) im Institut für Chirurgische Forschung für ihre Freundlichkeit und stete Unterstützung während meines Aufenthaltes in

Lebenslauf

Name:	Zhengrong, Xuan
9.12.1945	geboren in Wuhu, Anhui (Prov.), V.R. China
1. 9.1952	Eintritt in die Grundschule Wuhu
1958 - 1964	Besuch der Mittelschule in Wuhu mit abschließender Reifeprüfung
1964 - 1969	Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Hochschule Anhui, V.R. China
1969	Medizinisches Staatsexamen an der Medizinischen Hochschule Anhui
1969 - 1978	Tätigkeit als Assistent an der Abt. für Chirurgie an der I. Universitäts- klinik der Medizinischen Hochschule Anhui (Dir. Prof. Dr. Geng Zhaoling)
1978 - 1981	Wissenschaftliche und klinische Tätigkeit als Postgraduierter an der II. Universitätsklinik der Medizinischen Hochschule Wuhan in der Abt. f. Chirurgie (Dir. Prof. Dr. Dr. h. c. Qiu Fazu)
1981	Abschlußprüfung für den akademischen Grad Magister. Thema der Arbeit: Observation on the hemodynamics in patients with portalhypertension before and after pericardial devascularization
1982	Chief Resident an der I. Universitäts- klinik der Medizin. Hochschule Anhui in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie
1983 - 1984	Oberarzt und Privatdozent in der Abt. für Allg. Chirurgie der I. Universitäts- klinik der Medizin. Hochschule Anhui (Dir. Prof. Dr. Geng Zhaoling)
Seit Nov. 1984	Weiterbildung am Institut für Chirurg. Forschung der Universität München (Dir. Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel)

